Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OTOTOXISCHE WIRKUNG VON STREPTOMYCIN NACH TUBERKULOSTATISCHER BEHANDLUNG VON KINDERN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gabriel Gbèdèvi Aguigah
aus Lomé (Togo)

Würzburg, den 15. Mai 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0051

Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OTOTOXISCHE WIRKUNG VON STREPTOMYCIN NACH TUBERKULOSTATISCHER BEHANDLUNG VON KINDERN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gabriel Gbèdèvi Aguigah
aus Lomé (Togo)

Würzburg, den 15. Mai 1972

Referent: Privatdozent Dr. med. D. Gekle

Korreferent: Professor Dr. med. J. Ströder

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 7. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	1. Pharmakokinetik des Streptomycins	1
	2. Nebenwirkungen des Streptomycins	2
	3. Disponierende Faktoren	7
II.	PROBLEMSTELLUNG	10
III.	KRANKENGUT	12
VI.	ERGEBNISSE	13
	1.1 Klinische Untersuchungsbefunde	13
	1.2 Zur Streptomycinbehandlung	18
	2. Audiometrische Untersuchungsbefunde und ihre Beziehung zur Streptomycinbehandlung	19
	3. Schalleitungsschwerhörigkeit bei gesunden Kindern	22
	4. Ergebnisse der Vestibularisprüfung	23
V.	DISKUSSION	24
VI.	SCHLUSSFOLGERUNG	31
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	32
VIII.	TABELLARISCHER ANHANG	34
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	I - XIII

IX. LITERATURVERZEICHNIS I - XIII

VIII. TABELLARISCHER ANHANG

VII. ZUSAMMENFASSUNG

VI. SCHLUSSFOLGERUNG

V. DISKUSSION

I. EINLEITUNG

1. Pharmakokinetik des Streptomycins

Streptomycin wird enteral nicht, oder nur in ganz geringen Mengen resorbiert. Im Gegensatz hierzu erfolgt eine rasche Resorption des Antibiotikums nach intramuskulärer Injektion. Innerhalb der normalen Dosierungsgrenze von 4 - 20 mg/kg KG erreichen die Serumkonzentrationen ihre Spitzenwerte nach 1 - 2 Stunden und verhalten sich der applizierten Streptomycindosis je kg KG proportional (WECHSELBERG u. WEIDENBUSCH, 1951). Wenn die Tagesdosis in einer einzigen Injektion und nicht in mehreren gegeben wird, kommt es zu höheren maximalen Blutspiegelwerten, zudem wird die Dauer der bakteriostatisch wirksamen Konzentration des Antibiotikums wesentlich verlängert. Außerdem soll es im allgemeinen zu weniger Schäden kommen (DULONG DE ROSNEY u. MASQUELIER, 1948; RUZICZKA, 1949). Bei kontinuierlicher Therapie ist eine Kumulation möglich, da die maximalen Blutspiegel erst nach etwa 10 - 12 Stunden unter die therapeutisch wirksame Grenze absinken.

Die Halbwertzeit im Serum beträgt 130 - 190 Minuten und ist bei Neugeborenen infolge verzögerter Ausscheidung auf etwa 360 Minuten verlängert (WALTER u. HEILMEYER, 1969). Das intramuskulär verabfolgte Streptomycin diffundiert außer ins Blut noch in die anderen Gewebsflüssigkeiten, in die Pleura-, Pericard-, Ascites- und Gelenkshöhlen, in das Kammerwasser des Auges sowie - bei Vorliegen einer Meningitis aufgrund der besseren Permeabilitätsverhältnisse - in den Liquor cerebrospinalis, der etwa 25 % der Serumkonzentration enthält. Hohe wirksame Spiegel werden durch die Ausscheidung in der Galle und im Urin erreicht. Ein Übertritt aus dem mütterlichen auf das Fetalblut während der Gravidität wurde ebenfalls nachgewiesen (SMITH et al., zit. nach RUZICZKA, 1948). Dabei fanden sich etwa 50 % der mütterlichen Serumwerte. Des weiteren waren im Tierexperiment an Meerschweinchen eine überraschend hohe Streptomycinkonzentration und ein verzögerter Abtransport in den Innenohrflüssigkeiten festgestellt worden (STUPP et al., 1965, 1966). Durch weitere Untersuchun-

gen zeigte sich, daß es auch beim Menschen zu einem extrem hohen Perilymphspiegel und zu einer zeitlich verzögerten Innenohrkumulation kommt (STUPP, 1969).

30 - 60 % des verabfolgten Streptomycins werden via glomeruläre Filtration in 12 Stunden eliminiert; eine tubuläre Sekretion und Rückresorption findet nicht statt. Mittlere Konzentrationen sind über den Ausscheidungsweg in der Galle, geringe Spiegel in den Faeces nachweisbar. Bei schlechten Ausscheidungsverhältnissen, z.B. bei Vorliegen eines renal gestörten Ausscheidungsmechanismus, erreichen die Streptomycinkonzentrationen im Urin erniedrigte Werte; das Ausscheidungsmaximum ist auf die Hälfte oder ein Drittel verringert (ROOST-PAULI et al., 1949, zit. nach WECHSELBERG u. WEIDENBUSCH, 1951). Die Halbwertzeiten betragen mitunter 27 bis 110 Stunden bei urämischen bzw. anurischen Patienten (WALTER u. HEILMEYER, 1969). Bei Störung der extrarenalen Faktoren der Streptomycinausscheidung - langsame Resorptionsgeschwindigkeit aus der Muskulatur nach intramuskulärer Gabe, Störung der Leberfunktion und des reticuloendothelialen Systems, Störung der Ausbreitung im extracellulären Raum und der Einstellung auf ein Konzentrationsgleichgewicht - kommt es zu einem Ansteigen der Serumkonzentrationen bis auf das Dreifache des Maximalwertes. Mit einer solchen Kumulation ist die Gefahr von toxischen Reaktionen verbunden (ROOST-PAULI et al., 1949, zit. nach WECHSELBERG u. WEIDENBUSCH, 1951).

2. Nebenwirkungen des Streptomycins

Auf die Erfolgsberichte der ersten klinischen Versuche von SCHATZ et al. (1944) folgten daher auch bald Mitteilungen über die toxischen Eigenschaften des Streptomycins (HINSHAW u. FELDMAN, 1945; BROWN u. HINSHAW, 1946). Die akuten Nebenwirkungen umfassen Paraesthesien im Bereich des Mundes, Ataxie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit und Sehstörungen, ferner Schwindelerscheinungen in Form von Dreh- oder Schwankschwindel, der von bettlägerigen Kranken nicht bemerkt wird

(RICHES, 1954). Diese Symptome beruhen nach Untersuchungen von HINSHAW (1947), FOWLER und FEIND (1949) sowie RADENBACH und AMANN (1959) auf einer Freisetzung endogenen Histamins, vor allem aus den Gewebsmastzellen, ferner auf einer calcipriven Wirkung, d.h. der Bindung der Calcium-Ionen an das Antibiotikum.

In den Blickpunkt des Interesses rückte vor allem aber die neurotoxische Wirkung bei der Behandlung chronischer Infektionskrankheiten, wie dies z.B. bei der Tuberkulose der Fall ist. Es handelt sich vorwiegend um Vestibularisstörungen in Form von Übelkeit, Schwindelgefühle, Spontannystagmus, herabgesetzten bis aufgehobenen Reaktionen bei der calorischen, galvanischen und rotatorischen Vestibularisprüfung. Der Versuch, durch Erhöhung des Reinheitsgrades die Nebenwirkung des Streptomycins zu vermindern, führte zu dem Reduktionsprodukt Dihydrostreptomycin, das jedoch überwiegend Cochlearisschäden hervorrief, die sich in Form von Ohrensausen, Ohrenschmerzen und einer Minderung der Hörfähigkeit als reiner Empfindungsverlust in allen Frequenzen, jedoch mehr in dem oberen Frequenzbereich mit mäßig abfallender Kurve im Schwellenaudiogramm äußerten. Diskriminationsverluste werden manchmal im Sprachaudiogramm nachgewiesen und als wahrscheinliche Folge cerebraler Schäden angesehen (HUIZING jr., 1966). Beide Ohren werden in der Regel betroffen, doch auch einseitige Schäden kommen vor (ECKEL u. ALTENBURGER, 1960). Es handelt sich um eine selektive Auswirkung des Antibiotikums auf den vestibuloakustischen Mechanismus als Folge einer spezifischen oder chronischen Toxizität.

Eine Minderung derselben durch die Anwendung einer Kombination von Streptomycin und Dihydrostreptomycin zu gleichen Teilen, wie von HECK et al. (1953) vielfach propagiert, wurde nicht erreicht (LUMSDEN u. POWELL, 1953; WIER et al., 1956). KELLER et al. (1955, 1956) sowie MÜCKTER (1961) beobachteten im Tierexperiment, daß durch Gabe von Pantothensäure die Streptomycinschädigung verhindert beziehungsweise reduziert werden könnte, was klinischerseits von GLOGOWSKI (1955), KUNTZ (1959), KOTTMEYER (1959) und SIEVERS (1960) bestätigt wurde. KUSCHIN-

SKY et al. (1959) fanden bei der Pantothensäurezufuhr im Tierversuch keine Möglichkeit der Beeinflussung der Streptomycinschäden. KUSCHINSKY (1966) betont, daß die sogenannte Entgiftung des Streptomycins durch Pantothenate nicht begründet sei. FERLINZ und HUEMER (1960) konnten keinen Unterschied zwischen Streptomycin-Dihydrostraptomycingemischen mit und ohne Zusatz von Pantothensäure bei dem Auftreten der Ototoxizität feststellen. In letzter Zeit wird im Tierexperiment Ozothin, ein Oxydationsprodukt aus Oleum Terebinthinae, zur Toxizitätsminderung der ototoxischen Antibiotika herangezogen: STANGE (1968, 1970) und HOLZ et al. (1970) berichten über eine eindeutige Minderung der Toxizität von Streptomycinsulfat bei gleichzeitiger Gabe von Ozothin, wobei sich die Schutzwirkung nicht auf das Gleichgewichtsorgan erstreckt. BRUN und STUPP (1969) konnten hingegen einen solchen Schutzeffekt von Ozothin bei ihren tierexperimentellen Untersuchungen nicht bestätigen.

Auf der Suche nach einer Erklärung, warum die Streptomyces-Antibiotika (Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Neomycin) ausschließlich das Innenohr und die Niere schädigen, fiel STUPP und RAUCH (1965, 1966, 1969) auf, daß diese Substanzen eine gemeinsame Eigenschaft haben: sie sind nicht resorbierbar. Eine Anreicherung der toxischen basischen Streptomyces-Antibiotika findet in der Niere und nach enteraler Anwendung auch im Darm statt. Es wurde deshalb untersucht, ob nicht auch im Innenohr, wo ebenfalls Resorptionsvorgänge angenommen werden, höhere Konzentrationen dieser Substanzen auftreten, die für die Ototoxizität verantwortlich gemacht werden können. Die tierexperimentellen Untersuchungen ergaben hohe Streptomycinkonzentrationen und verzögerte Elimination in den Innenohrflüssigkeiten. WATANABE et al. (1969, zit. nach LEHNHARDT, 1970) glauben, daß die Streptomyces-Antibiotika vom Plexus cochlearis in die Perilymphe gelangen. Sie diffundieren dann in den Endolymphraum, wo sich wegen der schlechten Resorbierbarkeit hohe Konzentrationen ergeben. Zusätzlich kommt es zu einer längeren Verweildauer als im Blut; die Substanzen und ihre Abbauprodukte bleiben somit wie in einer Sackgasse liegen. Die Halbwertzeit beträgt z.B. für Kanamycin bis zu 15 Stunden gegenüber 1 1/2 Stunden im Serum (STUPP et al., 1965). Die Autoren sehen in der Ak-

kumulation des Streptomycins und verwandter Antibiotika in der Innenohrflüssigkeit die Hauptursache für die Ototoxizität. RAUCH (1966, 1968) weist in seinen Untersuchungen auf die unterschiedlichen Ionenverhältnisse in der durch die Reissnersche Membran voneinander getrennten Endo- bzw. Perilymphe hin: die Endolymphe enthält mehr Kalium als Natrium, die Verhältnisse in der Perilymphe sind dagegen genau umgekehrt; bei Durchströmungsversuchen mit radioaktiv markiertem Kalium und Natrium von der Scala vestibuli aus, stellte RAUCH (1966) fest, daß Kalium, das gegen ein starkes Konzentrationsgefälle wandern mußte, zwei- bis dreifach schneller in der Endolymphe erscheint als Natrium, das "bergab" wandern konnte. Damit wurde der Beweis für die Permeabilität der Reissnerschen Membran erbracht; die Basilarmembran erweist sich dagegen für Ionen undurchlässig. Bei dem Ionentransport von der Scala vestibuli durch die Reissnersche Membran handelt es sich um einen aktiven Prozeß, wie es etwa bei der Na^+-, K^+-Pumpe der Fall ist. Beim Durchspülen des perilymphatischen Raumes mit Kanamycin auch in geringen Konzentrationen zeigte es sich, daß dieser aktive Transport ausbleibt, woraus RAUCH folgerte, daß es in Anwesenheit von basischen Antibiotika zu einer Blockierung der Membran und damit zu einer Hemmung des Ionentransportes kommt. Der besondere Anreicherungsprozeß der basischen Antibiotika in der Innenohrlymphe ist durch die Hemmung der Membranfunktion bedingt. Die Ototoxikose entwikkelt sich auf dem Boden der Akkumulation der Streptomyces-Antibiotika im Innenohr.

In weiteren Untersuchungen konnte STUPP (1969) die tierexperimentellen Befunde auch beim Menschen finden. Bei hörverbessernden Operationen wurde Perilymphe gewonnen und auf das Verhalten des Streptomycins, das zuvor in therapeutischen Dosen (20 mg/kg KG) den Patienten verabreicht wurde, untersucht. Dabei zeigte sich, daß das Maximum des Blutspiegels eine Stunde nach der Injektion liegt, die Innenohranreicherung aber zeitlich später erfolgt; sie erreicht nach 12 Stunden das 6-fache des Erststundenwertes, zu einem Zeitpunkt, wo der Blutspiegel bereits weit unter dem des Innenohres liegt. 24 Stunden post injectionem, wenn im Serum praktisch

kein Streptomycin mehr nachweisbar ist, beginnt die Innenohrkonzentration erst abzufallen. Trotz der beim Menschen niedrigeren Dosierung, kommt es zu einem extrem hohen Perilymphspiegel, der im Tierversuch, selbst bei 12-fach höherer Dosierung, weder mit Streptomycin noch mit Kanamycin erreicht werden kann. Daraus muß gefolgert werden, daß aufgrund der höheren Konzentrationen der Mensch leichter geschädigt wird als z.B. das Meerschweinchen.

Bei Anwendung der halben Streptomycindosis (10 mg/kg KG) in einer weiteren klinischen Versuchsreihe, ergaben sich zwar noch hohe, aber nur kurz anhaltende und, parallel mit dem Blutspiegel, wieder abfallende Innenohrkonzentrationen. Der Anreicherungsprozeß findet erst bei höherer Dosierung und beim Überschreiten der toxischen Schwelle statt (STUPP, 1969). STUPP et al. (1966) glauben, daß das Innenohr wahrscheinlich nicht empfindlicher gegen die toxische Wirkung der Streptomyces-Antibiotika ist als andere Organe.

Nach den Untersuchungen von RÜEDI et al. (1948, 1949), CHRISTENSEN (1950), DE KLEYN und VAN DEINSE (1950), SECONDI (1954), DE SA (1958) sowie ROSSI und OLIVIERI (1959) ergaben sich Anhaltspunkte für eine zentrale Schädigung; sie berichteten über eindeutige destruktive Veränderungen im Bereich der Vestibularis- und Cochleariskerne. WINSTON et al. (1948) fanden bei Katzen unter Streptomycineinwirkung Veränderungen an den Purkinjezellen, am Flocculus und Nodulus, am Deiterschen Kern, am Nucleus dentatus des Kleinhirns und am medialen Vestibulariskern; es waren Pyknosen und Schrumpfungen von Nervenzellen sowie Gliawucherungen.

Der Sitz der Schädigungen durch Streptomycin wird von anderen Untersuchern in den peripheren Anteilen des N. Statoacusticus lokalisiert (CAUSSÉ, 1949; BERG, 1949; RÜEDI, 1951, 1952); diese Schäden zeichnen sich durch Fehlen der Sinneshaare im Bereich der Cristae ampullares und der Maculae staticae sowie durch zahlenmäßige Reduzierung der Haarzellen aus. Zunächst werden die inneren Reihen der äußeren Haarzellen, dann die übrigen äußeren Haarzellen von basal nach apikal zunehmend zerstört (RAUCH, 1968). STUPP et al. (1966) folgern aus ihren Untersuchungen, daß das In-

nenohr als Schädigungsort anzusehen ist. Beim Vergleich der Konzentrationen der Streptomyces-Antibiotika im Innenohr mit denen anderer Organe, z.B. Herz, Leber, Großhirn und Hirnstammgebiet kommt es im Tierversuch zum Ausdruck, daß die Konzentrationen im Kerngebiet so gering sind, daß eine zentrale Giftwirkung nicht für wahrscheinlich gehalten wird. 5 Stunden post injectionem ist der Kanamycinspiegel doppelt so hoch wie im Blut und nach 18 Stunden beträgt er das 10-fache der Serumkonzentration; die Innenohrflüssigkeiten enthalten 5 Stunden nach der letzten Kanamycininjektion mehr als 30 mal soviel Kanamycin wie das Herz und die Leber und fast 200 mal mehr als das Großhirn und die cochleo-vestibulären Kerngebiete. In früheren Untersuchungen konnte auch ANDRÉ (1956) nur sehr geringe Dihydrostreptomycinkonzentrationen im Zentralnervensystem finden.

Während GRAF (1951) am Labyrinth von 11 an Meningitis tuberculosa verstorbenen Patienten, die Streptomycin erhalten hatten und im Laufe der Behandlung z.T. völlig ertaubt waren, periphere Schäden im Sinne einer Degeneration der Haarzellen im Cortischen Organ in der unteren und mittleren Windung finden konnte, berichtete GREVEN (1953) über vorwiegend zentrale Läsionen beim Menschen.

Andere Verfasser jedoch suchten im Tierversuch eine gemeinsame periphere und zentrale Schädigung und kamen zu dem Ergebnis, daß das Mißverhältnis zwischen peripheren morphologischen Befunden und den funktionellen Ausfallerscheinungen auf eine Mitbeteiligung zentraler Abschnitte hinweist (LANDSBERG, 1951; NEUMANN u. NEUBERT, 1958). Neben afferenten Fasersystemen konnten auch efferente nachgewiesen werden, was zu der Annahme einer peripheren und zentralen Angriffsfläche berechtigt (RASMUSSEN, 1946, 1958; MATZKER, 1959).

3. Disponierende Faktoren

Häufigkeit und Ausmaß der Streptomycinschädigung hängen von der Einzel-, der Tages-, der Gesamtdosis sowie der Therapiedauer ab (ECKEL u. ALTENBURGER, 1960). Nach KUSCHINSKY (1964) finden sich Vestibularisstö-

rungen bei täglichen intramuskulären Gaben von 1,0 g Streptomycin nach 4 Monaten in 10 - 20 %, nach Tagesgaben von 2,0 g, in derselben Zeit gegeben, in etwa 80 % der Fälle. Schwerhörigkeit oder Taubheit sei möglich nach täglich mindestens 24 mg Streptomycin/kg KG, 4 - 5 Tage oder länger. Dihydrostreptomycin ruft am Vestibularapparat geringere, am Cochlearapparat aber stärkere Nebenwirkungen als Streptomycin hervor. Akustikusstörungen treten auf bei täglichen Gaben von 1,0 g Dihydrostreptomycin nach 4 Monaten in etwa 15 % der Fälle, bei täglichen Gaben von 2,0 g Dihydrostreptomycin, in derselben Zeit gegeben, in etwa 40 % der Fälle. Die Latenz beträgt u.U. einige Wochen bis 6 Monate.

Die intrathekale Anwendung bei der Meningitis tuberculosa führt im allgemeinen zu schwereren Schäden; auch bei niedriger lumbaler Injektionsmenge lassen sich die Nebenwirkungen nicht vermeiden (GRAF, 1949).

Die individuelle Variationsbreite spielt bei den Schäden eine nicht untergeordnete Rolle: als Erklärung dienten genetische Enzymdefekte, biochemische Anomalien, Vorschädigungen bestimmter Organe und Organsysteme und Zweitkrankheiten: z.B. die Krankheit selbst (Meningitis tuberculosa), Ohrenkrankheiten, Nierenfunktionsstörungen, bei denen die toxischen Substanzen, da sie nicht ausgeschieden werden, hohe Konzentrationen im Blut erreichen können (ECKEL u. ALTENBURGER, 1960; RADENBACH, 1965). LEHNHARDT (1970) berichtet über einen bis dahin normalhörenden 27jährigen Mann mit kompletter renaler Insuffizienz, der innerhalb von 2 Wochen ertaubte, nachdem kurz zuvor insgesamt 320 mg Gentamycin verabreicht worden waren, eine Menge, die kaum einem Zehntel der zulässigen Gesamtdosis entspricht. Gentamycin gehört , wie die Streptomycine, in die Gruppe der Oligosaccharid-Antibiotika (WALTER u. HEILMEYER, 1969).

Bei der Beurteilung der toxischen Komplikationen durch Streptomycin, so betont GRAF (1948), ist unbedingt zu berücksichtigen, daß die Tuberkulose auch ohne Erkrankung des Mittelohres zu Schwerhörigkeit führen kann. Wenn eine (tuberkulöse) Meningitis ausgeschlossen werden kann, so muß u.U. noch immer eine toxische Schädigung durch die Bakterientoxine angenommen werden. Einige Autoren schließen aufgrund ihrer Beobachtungen

einen familiären disponierenden Faktor nicht aus, wobei an eine Störung im Elektrolytstoffwechsel zu denken ist (PODVINEC u. STEFANOVIC, 1966). Eine Streptomycinmedikation während der Schwangerschaft kann zu otoxischen Schäden des Foetus führen (REBATTU et al., 1960; KERN, 1962; GANGUIN u. REMPT, 1970). REBATTU et al. (1960) berichten über transplazentäre Hörschäden bis zu einem Drittel der Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft wegen Tuberkulose mit Streptomycin behandelt worden waren. GANGUIN und REMPT (1970) sahen eine Perzeptionsschwerhörigkeit in 11,4 %, wobei die Schäden jedoch häufiger nachweisbar waren, wenn die Streptomycinanwendung im ersten Drittel der Schwangerschaft erfolgte. WATSON und STOW (1948, zit. nach RUZICZKA, 1949) konnten hingegen bei 2 Kindern im neunten bzw. zehnten Lebensmonat keine pathologischen Befunde erheben, obwohl ihre Mütter jeweils zu Beginn des zweiten Drittels der Gravidität wegen Tuberkulose mit Streptomycin behandelt worden waren.

II. PROBLEMSTELLUNG

Klinische Berichte über Kinder, die wegen ihrer Tuberkulose mit Streptomycin behandelt wurden und Monate oder sogar Jahre nach Abschluß der Behandlung einer otologischen Untersuchung unterzogen worden waren, liefern einander widersprechende Ergebnisse in Bezug auf den Nachweis von cochleovestibulären Schäden (GREVEN, 1953; ROMINGER, 1962; SZÉKELY u. DRASKOVICH, 1965; MARGET u. TEGTMEIER, 1971). Bei der audiometrischen Nachprüfung von 60 Kindern, die wegen tuberkulöser Meningitis mit Streptomycin behandelt worden waren, fanden CERONI und MALFATTI (1959) Anhaltspunkte für eine mehr oder minder ausgeprägte symmetrische Perzeptionsschwerhörigkeit geringen Grades in 83,3 % der Fälle (nur Streptomycin) bzw. 86,6 % (nur Dihydrostreptomycin), wobei die hohen Frequenzbereiche bevorzugt beeinträchtigt waren; dieselbe Untersuchung ergab in 83 % der Fälle mit Streptomycin und 67 % der Fälle mit Dihydrostreptomycin behandelten Kinder eindeutige vestibuläre Störungen. Unter 84 Kindern im Alter von 6 bis 8 Jahren, die als Säuglinge mit Streptomycin behandelt worden waren, ergab die audiometrische Untersuchung 43 mal (51 %) eine pathologische Schwellenerhöhung in den hohen Frequenzen und 14 mal (16,7 %) Vestibularisstörungen (SZÉKELY und DRASKOVICH, 1965). Nach GREVEN (1953) und FANTUZZI et al. (1961) sind Kleinkinder gegen Streptomycin besonders empfindlich. GREVEN fand bei Kindern bis zu 14 Jahren einen vollständigen Ausfall des N. Vestibularis in 67,6 % der Fälle, eine mäßige Perzeptionsschädigung ohne Sprachgehörverlust in 30,7 %, eine vollständige Ertaubung in 15,3 % der Fälle. Die Perzeptionsschädigung äußerte sich bei allen diesen Kindern, denen Dihydrostreptomycin intramuskulär und intralumbal wegen Meningitis tuberculosa verabreicht wurde, im Bereich der hohen Frequenzen. Aufgrund dieser Beobachtungen mahnte ROMINGER (1962) zu größter Vorsicht bei Anwendung von Streptomycin im Kindesalter.

Andere Autoren sahen hingegen nur selten oder gar keine durch Streptomycin verursachte Schäden bei Kleinkindern (BLOCH u. ZHA, 1951; JATHO, 1950;

FERLINZ u. HUEMER, 1960; DESPONS, 1963; JOHNSONBAUGH et al., 1966; MARGET u. TEGTMEIER, 1971). MARGET und TEGTMEIER stellten 10 - 17 Jahre nach Abschluß der Dihydrostreptomycinbehandlung bei Neugeborenen und Säuglingen keine ernsthaften Folgen fest und schlossen aus ihren Untersuchungen, daß eine kurzfristig hochdosierte Streptomycinbehandlung bei Neugeborenen als gefahrlos anzusehen ist. Da Streptomycin auch heute noch in der Behandlung der Tuberkulose eine führende Rolle einnimmt, z.B. bei der Meningitis tuberculosa und andererseits in der Vergangenheit nahezu immer angewandt wurde - praktisch jeder an Tuberkulose erkrankte Patient erhält im Rahmen seiner Behandlung zu irgendeiner Zeit Streptomycin -, schien uns die Frage zu klären, inwieweit im Zusammenhang mit unserer Behandlung bei Kindern eine Hörschädigung, bzw. eine Vestibularisstörung auftrat, ferner ab welcher Streptomycindosis und zu welchem Zeitpunkt eine solche Schädigung zu erwarten ist und ob diese Schädigung reversibel oder irreversibel ist.

III. KRANKENGUT

Die Untersuchung erstreckte sich auf 110 Kinder, bei denen wegen einer Tuberkulose eine Streptomycinbehandlung während eines stationären Aufenthaltes in der Universitätskinderklinik Würzburg in den Jahren 1956 - 1969 durchgeführt wurde. Die Krankengeschichten aller 110 Kinder, 62 männlichen, 48 weiblichen Geschlechtes, die zu Beginn der Behandlung zwischen 11 Wochen und 14 1/2 Jahre alt waren, wurden nach einheitlichen Gesichtspunkten analysiert: Alters- und Geschlechtsverteilung, anamnestische und katamnestische Angaben, Untersuchungsbefunde, Häufigkeit der verschiedenen Tuberkulosemanifestationsformen sowie Angaben über die Streptomycinbehandlung.

Die hals-, nasen- und ohrenärztliche Untersuchung in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg (Direktor: Professor Dr. med. H.L. WULLSTEIN) erfolgte bei 6 Kindern kurz vor Abschluß der Streptomycinbehandlung, bei den übrigen zwischen 2 Wochen und 12 Jahren nach der letzten Streptomycinapplikation. Auf den allgemeinen HNO-Spiegelstatus folgte die Hörprüfung in einem schallarmen Raum mit dem Atlas-Klinik-Audiometer (Tonaudiometer Typ EM 40; Sprachaudiometer Typ EM 48) im Frequenzbereich 125 - 8000 Hertz. Es wurden die Meßwerte für Luftleitungs- und Knochenleitungsschwelle registriert. Bei den Kindern unter 6 Jahren kam die Spielaudiometrie zur Anwendung. Das Sprachgehör wurde in 28 Fällen geprüft, das Recruitment dagegen nicht. Der Gleichgewichtsapparat wurde unter der Frenzel-Leuchtbrille durch calorische (20 ml Wasser von 27^{o} oder 47^{o}) und rotatorische Reizung geprüft. Als Maß der Vestibularisfunktion diente die Zeitdauer des Nachnystagmus.

IV. ERGEBNISSE

1.1 Klinische Untersuchungsbefunde

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wird über 62 männliche (56,4 %) und 48 weibliche (43,6 %) Kinder berichtet. Es handelt sich somit um 110 Kinder, über deren Alter bei der stationären Aufnahme bzw. zu Beginn der Streptomycinbehandlung die Abbildung 1 orientiert. Die Gruppe der Ein- bis Dreijährigen bildet mit 32 Kindern (29 %) den Hauptanteil. 25 Kinder (22,8 %) waren zwischen 3 und 5 Jahre alt. Das jüngste Kind zählte 11 Wochen, das älteste Kind 14 1/2 Jahre.
8 Kinder (7,2 %) waren Säuglinge. 15 Patienten (13,7 %) waren in der Gruppe der Fünf- bis Siebenjährigen; 17 Kinder (15,4 %) waren zwischen 7 und 10 Jahre, 13 Kinder (11,9 %) über 10 Jahre alt.

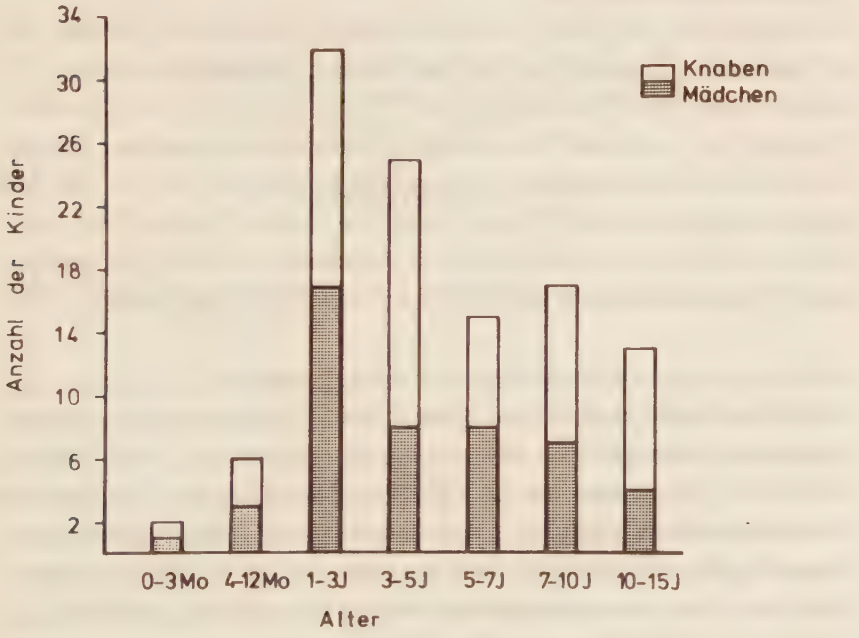

Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung von 110 mit Streptomycin behandelten Kindern

b) Anamnestische Angaben

Auf Grund anamnestischer Angaben ließ sich der Beginn der Erkrankung bei insgesamt 82 Kindern (74,5 %) erfassen. Die Zusammenstellung in Tabelle 1 gibt einen Einblick über die Dauer der ersten Krankheitszeichen bis zur Diagnosestellung. Bei 15 Kindern (13,6 %) fehlten anamnestische Hinweise auf eine tuberkulöse Erkrankung; in diesen Fällen erfolgte die Einweisung auf Grund des positiven Ausfalles der Tuberkulinreaktion im Kindergarten, in der Schule oder bei der Umgebungsuntersuchung durch das zuständige Gesundheitsamt ("Rundschatten" auf der Lunge) wegen einer familiären Belastung. 2 dieser Kinder wurden - bei anders lautenden Einweisungsdiagnosen (z.B. acetonämisches Erbrechen, gutachterliche Untersuchung bei Zustand nach Schädeltrauma) - im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Tuberkulintestung erfaßt.

c) Ansteckungsquelle

In 53 Fällen (48,1 %) konnte die Infektionsquelle nicht eruiert werden. Bei den übrigen 57 Patienten (51,9 %) war die Ansteckungsquelle bekannt. Hierbei waren beide Eltern einmal, der Vater 18 mal (16,3 %), die Mutter 9 mal (8,1 %), der Bruder einmal als Infektionsquelle anzusehen. Eine intradomiziläre Infektionsquelle lag insgesamt 29 mal (26,3 %) vor. Die Großeltern stellten 14 mal (12,7 %), die Onkel und Tanten 7 mal (6,3 %), die näheren Bekannten ebenfalls 7 mal eine Infektionsquelle dar. Eine intrafamiliäre Ansteckungsquelle war somit 50 mal (45,4 %) nachweisbar.

d) Klinische Symptomatik bei 110 Kindern

Allgemeine Hinweiszeichen einer tuberkulösen Erkrankung waren folgende: Temperaturerhöhung (60 %), Blässe (34,5 %), Müdigkeit (21,8 %), Nachtschweiß (12,7 %), Inappetenz (37,2 %), Gewichtsverlust (15,4 %). Abbildung 2 zeigt die absolute Häufigkeit von Körpertemperatur bei 110 Kindern zu Beginn des Klinikaufenthaltes. 20 % der Kinder waren fieberfrei; bei der Hälfte der Kinder wurden subfebrile Temperaturen bis 38^{o}C gemessen; febrile Temperaturen zwischen 38.1^{o} - 39^{o}C bestanden bei 21,9 % der Kinder; hohes Fieber zwischen 39.1^{o} - 40^{o}C hatten 8,1 % der Patienten.

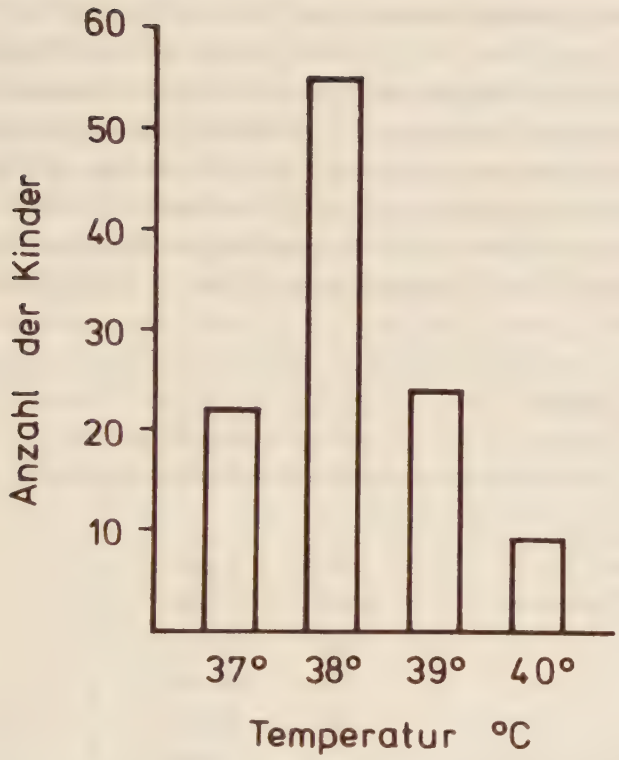

Abbildung 2: Körpertemperatur bei 100 Kindern zu Beginn des Klinikaufenthaltes

Der tuberkulösen Erkrankung waren in 24 Fällen (21,8 %) grippale Infekte vorausgegangen; 15 Kinder (13,6 %) hatten die Masern durchgemacht; bei einem Patienten trat zu Beginn der Krankheit ein Erythema nodosum auf. Der Husten stand im Vordergrund der pulmonalen Symptome (30,9 %). 9 Kinder klagten über Schmerzen in der Brust (8,1 %). Erbrechen bestand in 32 Fällen (29 %), wobei alle an Meningitis tuberculosa erkrankten Kinder betroffen waren. Des weiteren wurde über Leibschmerzen (12,7 %), Durchfall (10,9 %) oder Obstipation (2,7 %) berichtet.

Von 110 Kindern hatten 22 (20 %) eine Meningitis tuberculosa. Tabelle 2 gibt die absolute und prozentuale Häufigkeit der Einzelsymptome bei den Meningitis-Fällen wieder. Über das Alter dieser Kinder orientiert Tabelle 3. Es handelte sich um 13 Mädchen und 9 Knaben. 15 (68,1 %) befanden sich im ersten Stadium der Erkrankung, 2 (9 %) befanden sich im zweiten Stadium, 4 (18,1 %) im Stadium II - III, 1 (4,5 %) im III. Stadium. Die Augensymptome waren vielseitig und betrafen träge Pupillenreaktion (6 mal = 27,2 %), Abducensparese (5 mal = 22,7 %), Anisokorie und Prominenz der Papille (jeweils 3 mal = 13,6 %), Opticusatrophie (2 mal = 9 %) und Nystagmus (1 mal = 4,5 %).

e) Tuberkulintestung

70 Kinder (63,6 %) zeigten eine positive percutane Tuberkulinprobe. Bei den übrigen (40 = 36,4 %) fiel erst die anschließende Intracutanprobe positiv aus:

1) Mendel-Mantoux		
- Alt-Tuberkulin	1 : 1 000	2 mal
- Gereinigtes Tuberkulin	1 : 10 000	1 mal
	1 : 2 000	1 mal
	1 : 1 000	25 mal
	1 : 100	9 mal
2) Tine-Test nach Rosenthal		2 mal

f) Erregernachweis

Der Bakteriennachweis im Magensaft gelang 18 mal (16,3 %), im Liquor 6 mal (5,4 %), im Pleurapunktat (kulturell und Tierversuch), im Urin (Tierversuch), im Fingerpunktat (kulturell und Tierversuch), im Wundabstrich (kulturell) je 1 mal. Der mikroskopische Nachweis allein wurde bei einer Magensaft- und 2 Liquorproben erbracht; allein kulturell positiv waren 1 Liquor- und 3 Magensaftproben; allein positiv im Tierversuch waren 4 Magensaft- und 2 Liquoruntersuchungen. 2 mal konnten mikroskopisch, kulturell und im Tierversuch Tuberkelbakterien im Magensaft nachgewiesen werden. Nur mikroskopisch und kulturell fielen 4 Magensaftproben positiv aus. 1 Liquor- und 4 Magensaftproben waren kulturell und im Tierversuch

positiv. Die Gesamtzahl der positiven Erregernachweise betrug 28 (25,4 %).

g) Blutbefunde

Eine Anämie mit einem Hämoglobin unter 10,4 g% war bei 33 Kindern (30%) nachweisbar. Eine altersgemäße Gesamtleucocytenzahl fand sich in 33 Fällen bei den 0,3 - 3jährigen, in 24 Fällen bei den 3 - 5jährigen, in 40 Fällen bei den 5 - 15jährigen, bezogen auf die Gesamtzahl in 88,1 % der Fälle. Eine Leucocytenvermehrung konnte in 13 Fällen (11,8 %), eine Neutrophilie in 44 Fällen (40 %), eine Lymphocytose in 22 Fällen (20 %), schließlich eine Eosinophilie in 13 Fällen (11,8 %) festgestellt werden. Über die Blutsenkungsgeschwindigkeit informiert Abbildung 3. Bei über der Hälfte der Kinder erwies sich die Blutsenkung als deutlich beschleunigt.

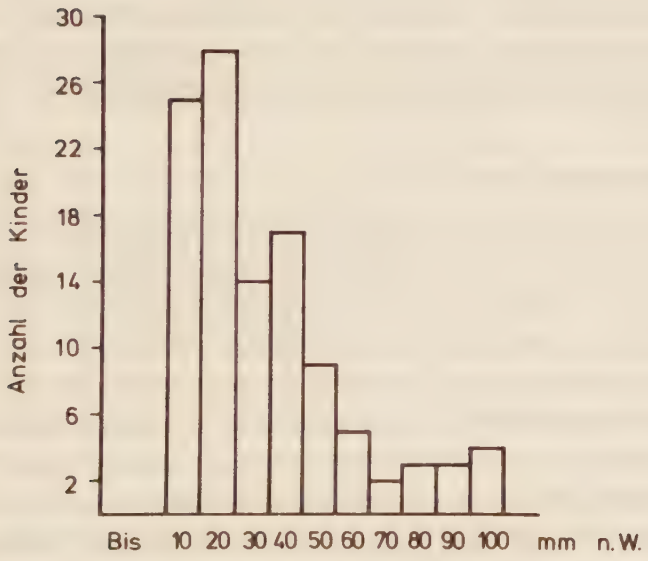

Abbildung 3: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Erststundenwert) bei 110 Kindern zu Beginn des Klinikaufenthaltes

h) Tuberkulosemanifestationsformen bei 110 Kindern

In Tabelle 4 findet sich die absolute und prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Tuberkuloseformen. Eine pulmonale Primärtuberkulose manifestierte sich bei 50 Kindern (45,4 %): am häufigsten erkrankten Kleinkinder zwischen 1 und 4 Jahren; 5 der insgesamt 8 Säuglinge waren betroffen. Eine Hilusdrüsen- und Bronchiallymphknotentuberkulose wurde bei 39 Kindern festgestellt. Eine weitere Aussonderung der Patienten nach der Häufigkeitsverteilung der Tuberkulosemanifestationsformen in den verschiedenen Altersgruppen ist aus Tabelle 5 ersichtlich. Die Ein- bis Vierjährigen erkrankten 10 mal an Meningitis tuberculosa, dieselben 6 mal an Halslymphknotentuberkulose, ebensoviel an Miliartuberkulose. Die Hilusdrüsentuberkulose überwiegt ebenfalls bei den Kleinkindern zwischen 1 und 4 Jahren (23 Kindern).

i) Tuberkulosebehandlung

Tabelle 6 gibt die zur Anwendung gekommenen Tuberculostatica wieder. 26 Kinder erhielten Stellamycin allein. 2 Tuberculostatica (Streptomycin oder Stellamycin und Isonikotinsäurehydrazid) bekamen 52 Kinder. Die übrigen 32 Kinder wurden mit 3 verschiedenen Tuberculostatica behandelt.

1.2 Zur Streptomycinbehandlung

100 Kinder (90,9 %) erhielten Stellamycin^{R}, ein Kombinationspräparat aus gleichen Teilen Streptomycinsulfat und Dihydrostreptomycinsulfat, jeweils berechnet auf Base, die übrigen 10 Kinder wurden mit reinem Streptomycinsulfat behandelt. Bei einsetzenden interkurrenten Superinfektionen wurde 22 Kindern kurzfristig Hostamycin^{R} "S" verabreicht; es handelt sich um eine Penicillin-Streptomycin-Kombination (400 000 IE Procain-Penicillin G, 100 000 IE Penicillin G-Natrium, 500 000 IE Streptomycinsulfat = 0,5 g Base). Die Applikation erfolgte intramuskulär. Die Einzeldosis, die dem Körpergewicht angepaßt wurde, betrug 25 mg/kg und wurde immer auf einmal, nicht in 2 oder mehreren Injektionen über den Tag verteilt verabreicht (NIGGEMEYER, 1962). Säuglinge bekamen als Mindesteinzeldosis 250 mg; die Einzeldosis wurde zunächst täglich über zwei, vier, sechs Wochen oder mehr je nach Schwere der Erkrankung gegeben; später erfolgte Übergang

auf 3 Injektionen wöchentlich, schließlich 2 Injektionen wöchentlich. Die höchste Einzeldosis betrug 1 g, die kleinste Gesamtdosis 10,7 g, die höchste Gesamtmenge 135 g.

Bei 14 der 22 an tuberkulöser Meningitis erkrankten Kindern war eine zusätzliche intrathekale Streptomycinsulfatbehandlung in einer Dosierung von 10 mg pro Injektion erforderlich, wobei die Gesamtmenge zwischen 0,21 g und 0,81 g schwankte. Die Behandlungsdauer erstreckte sich zum großen Teil über mehrere Monate. Die kürzeste Behandlungsdauer war 4 Wochen, die längste 14 Monate.

2. Audiometrische Untersuchungsbefunde und ihre Beziehung zur Streptomycinbehandlung

Die Hörfähigkeit wurde als eingeschränkt betrachtet, wenn ein Hörverlust von mehr als 20 Decibel auf mindestens 1 von insgesamt 10 gemessenen Frequenzen eines Ohres nachweisbar war. In 48 Fällen wurde das Gehör als normal angesehen. Bei der weiteren Auswertung kommen die Audiogramme von 20 Kindern hinzu, die das Bild einer Schalleitungsschwerhörigkeit zeigten. Da diese nicht als Folgeerscheinung der Streptomycinmedikation betrachtet werden kann, zählen diese 20 Kinder als "normal" hörende; insgesamt sind es somit 68 Kinder (61,9 %), bei denen eine Schallempfindungsschwerhörigkeit nicht nachweisbar war. Perceptionsschwerhörigkeiten unterschiedlichen Grades bestanden bei den übrigen 42 Patienten (38,1 %), davon 26 männlichen, 16 weiblichen Geschlechtes.

Im Hörschwellenaudiogramm fand sich eine leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit in 34, eine mittelgradige in 2, schließlich eine hochgradige in 6 Fällen. Tabelle 7 orientiert über die Häufigkeit der Herabsetzung der Schwelle in den verschiedenen Frequenzbereichen. Der Hörverlust betrug bei den Kindern mit leichter Perceptionsschwerhörigkeit zwischen 25 - 40 Decibel und erreichte bei den übrigen bis 80 - 90 Decibel. Eine Schalleitungskomponente bestand in 25 Fällen, vor allem im tiefen Frequenzbereich 125 - 500 Hertz. Häufiger war eine seitenverschieden starke Gehörschädigung nach-

weisbar; einseitige Schäden waren 5 mal (3 mal links, 2 mal rechts) festgestellt worden.

Von den 28 Sprachaudiogrammen waren 25 normal; 2 mal war eine leichte Einschränkung des Sprachgehörs (20 Decibel rechts, 25 Decibel links bzw. 20 Decibel rechts, 15 Decibel links) vorhanden; in einem weiteren Fall zeigte sich ein Diskriminationsverlust von 15 % mit einem Hörverlust von 45 Decibel im Sprachaudiogramm beiderseits.

Alter der Kinder zur Zeit der Hörprüfung

Die Untersuchung erfolgte zum großen Teil mehrere Monate bzw. Jahre nach Abschluß der Streptomycinbehandlung. Die Patienten waren zwischen 1 und 24 Jahre alt. Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, fanden sich unter den Ein- bis Fünfjährigen 5 mal leichte, jeweils einmal mittelgradige und hochgradige Hörstörungen, insgesamt in 28 % der Fälle dieser Gruppe; bei den älteren Kindern hatte die Hälfte Innenohrschäden.

Zeitpunkt der Audiometrie und nachweisbare Hörstörungen

Während, bzw. kurz vor Abschluß der Streptomycinbehandlung erfolgte die Audiometrie bei 6 Kindern (4,5 %), sofort nach der Behandlung bei 3 weiteren Kindern, innerhalb eines Jahres nach Absetzen von Streptomycin bei 13 Kindern, schließlich zwischen 1 und 12 Jahren bei den übrigen 88 Kindern (80 %). Von 26 Kindern (23,6 %), die 7 - 9 Jahre nach der Streptomycinbehandlung der Audiometrie zugeführt werden konnten, hatten 14 eine merkliche Innenohrschwerhörigkeit, hiervon hatten 6 Kinder eine Meningitis tuberculosa durchgemacht. Nach 5 - 7 Jahren zeigte sich eine leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit bei 8 von 18 Patienten. In Tabelle 9 wird der Zeitpunkt der Audiometrie nach der Streptomycinbehandlung in Beziehung zu den festgestellten Hörschäden gesetzt.

Alter der Kinder zu Beginn der Streptomycinbehandlung und nachweisbare Hörschäden

Der Hörkurvenverlauf war bei den 2 jüngsten Kindern, die zum Zeitpunkt der Streptomycintherapie bis 3 Monate alt waren, regelrecht. In der Gruppe der 6 älteren Säuglinge war jeweils einmal eine leichte bzw. hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit nachweisbar. Tabelle 10 ist ferner zu entnehmen, daß von 32 Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren insgesamt 13 (hiervon 6 Meningitis-Fälle) eine leichte bis schwere Hörstörung aufweisen. 40 % der Drei- bis Fünfjährigen, 26,6 % der Fünf- bis Siebenjährigen, 47 % der Sieben- bis Zehnjährigen und 38,4 % der über 10 Jahre alten Kinder lieferten pathologische Audiogramme.

Streptomycineinzeldosis und festgestellte Hörschäden

Einen Einblick über die Streptomycineinzel- bzw. Tagesdosis vermittelt Tabelle 11, in der auch die nachweisbaren Hörschäden enthalten sind. Bei einer Tagesdosis von 250 mg fanden sich Hörstörungen in 25 % der Fälle. Unter 8 Kindern, die Tagesmengen bis 1 g erhielten, hatten 5 (davon 5 Meningitis-Fälle) eine leichte bis mittelschwere Einschränkung des Gehörs.

Streptomycingesamtdosis und nachweisbare Hörschäden

Die Aufschlüsselung der Kinder nach der Streptomycingesamtdosis ist aus Tabelle 12 ersichtlich. Es ergibt sich, daß die Höhe der Gesamtdosis für die Häufigkeit des Auftretens von Hörstörungen nicht entscheidend ist.

Kombinierte intramuskuläre und intrathekale Behandlung und nachweisbare Hörschäden

Insgesamt 14 (63,6 %) von 22 an Meningitis tuberculosa erkrankten Kindern wurden zusätzlich mit Streptomycinsulfat intrathekal behandelt (Tabelle 13). 8 (57,1 %) dieser Kinder wiesen eine Hörschädigung auf: 4 mal hochgradige, 1 mal mittelgradige und 3 mal leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit.

Behandlungsdauer und nachweisbare Hörschäden

Bei der Auswertung der Audiogramme von 16 Kindern, die 4 - 8 Wochen lang mit Streptomycin behandelt wurden, fanden sich Anhaltspunkte für eine Schallempfindungsschwerhörigkeit in 4 Fällen (25 %). Mit der weiteren Zunahme der Behandlungszeit nahm auch die Anzahl der Hörstörungen zu.

3. Schalleitungsschwerhörigkeit bei gesunden Kindern

Auffallend bei der Auswertung der Audiogramme war die bei 125 - 500 Hertz nachweisbare reine Schalleitungsstörung geringen Grades in 20 Fällen (18,1 %) sowie eine Schalleitungskomponente in 59,5 % der Fälle mit Perceptionsschwerhörigkeit; bezogen auf alle 110 Kinder fand sich eine Schalleitungsstörung leichten Grades (25 - 40 Decibel) im tiefen Frequenzbereich in 40,9 %.

Dieser Erscheinung wurde nachgegangen, indem die Audiogramme von 67 Kindern (Patienten der HNO-Klinik der Universität Würzburg) mit Sprachstörungen ausgewertet wurden. Das Ergebnis ist Tabelle 15 zu entnehmen. Ein normales Gehör war bei 24 Kindern (35,8 %) nachweisbar. Eine geringe Schalleitungsstörung beiderseits vorwiegend in den tiefen Frequenzen 125 - 250 Hertz fand sich in 47,7 % der Fälle. Unter 11 Kindern (16,4 %) mit leichter Schallempfindungsschwerhörigkeit bei 6000 - 8000 Hertz hatten 7 einen leichten Hörverlust bei 125 - 250 Hertz. Das Sprachgehör, das in 2 Fällen geprüft wurde, zeigte einen Verlust von 10 bzw. 15 Decibel, keinen Diskriminationsverlust. Die Schalleitungsstörung bestand, bezogen auf alle 67 Kinder, in 58,2 %. Dieses Ergebnis zeigt, daß auch in dieser Gruppe etwa der gleiche Prozentsatz an einer Schalleitungsschwerhörigkeit leidet.

Als Ursache für eine Schalleitungsstörung kommen bekanntlich Hindernisse des Schalltransportes im äußeren oder mittleren Ohr in Frage, zum Beispiel bei Anomalien der Schalleitung (Atresie des Gehörganges, Mißbildungen im Bereich der Schalleitungskette und der Innenohrfenster), bei Tubenfunktionsstörungen und Adenoiden, bei akuten und rezidivierenden Mittelohraffektionen, in schweren Fällen im Rahmen einer Scharlachotitis, die manchmal zu

einer Mitbeteiligung des Labyrinthes und damit zu einer Ertaubung oder zu einer seltenen Schalleitungs-Schallempfindungsstörung führt. Schließlich kommt es bei der Otosklerose, die eine im Kindesalter seltene, wahrscheinlich erbabhängige Krankheit darstellt, zu einer Schalleitungsstörung und im weiteren Verlauf zu einer Innenohrschädigung.

4. Ergebnisse der Vestibularisprüfung

Die Vestibularisprüfung wurde bei 90 Kindern vorgenommen. In die Bewertung wurden die Abweichreaktionen und die spontanen Vestibularissymptome nicht einbezogen, da eine solche Prüfung im Kindesalter kein zuverlässiges Resultat ergibt. Ausgewertet wurden die thermischen und rotatorischen Prüfungen. Nicht verwertbar war die Vestibularisprüfung bei einem Kind; 72 Patienten hatten eine normale Vestibularisfunktion (80 %), darunter fanden sich 10 Meningitis-Fälle von 15, bei denen der N. Vestibularis geprüft wurde. Störungen wurden bei insgesamt 17 Kindern (18,9 %) nachgewiesen: es handelt sich um zentrale Störungen in Form von Nystagmusbereitschaft nach rechts (3 mal), nach links (3 mal), periphere Schädigungen mit Untererregbarkeit rechts bei 3 Kindern, beiderseits bei einem Mädchen mit Zustand nach Meningitis tuberculosa; bei 7 Kindern waren die Schäden des N. Vestibularis nicht sicher, wahrscheinlich zentral zu lokalisieren. In keinem Falle war eine Unerregbarkeit nachweisbar. Vestibuläre Störungen und Innenohrschwerhörigkeit fanden sich bei 8 Kindern. In 7 Fällen mit Vestibularisschäden ergab die Hörprüfung normale Werte.

V. DISKUSSION

Die Anwendung von Hörprüfungsmethoden im Kindesalter scheitert oft an der fehlenden oder mangelhaften Mitarbeit der Kinder, an ihrer Unruhe oder Ängstlichkeit, ihrer Ablenkbarkeit durch die neue Umgebung und das vorhandene Instrumentarium. Besonders bei den Kindern unter 6 Jahren ist es schwierig, bei einer einmaligen audiometrischen Prüfung zu einem brauchbaren Ergebnis zu kommen. So spielte der Altersunsicherheitsfaktor bei der Auswertung von 7 Audiogrammen, die als pathologisch angesehen wurden, eine nicht geringe Rolle. Von älteren Kindern jedoch wird ein genaueres Untersuchungsergebnis erwartet, weil man ihnen im voraus den Ablauf der Prüfung erläutern kann, so daß sie sich bemühen, aufmerksam zu sein, um möglichst genaue Angaben zu machen. In der Gruppe der älteren Kinder waren mehr Hörstörungen als bei den jüngeren nachweisbar. Der sogenannte Einhöreffekt wird oftmals zu einer Fehlerquelle: in einem Fall von kombinierter Schwerhörigkeit im Bereich der tiefen Frequenzen war das Kontrollaudiogramm völlig normal. Es ist jedoch fraglich, ob diese Normalisierung für die Möglichkeit der Besserung der Cochlearisschäden spricht (ECKEL u. ALTENBURGER, 1960).

Weitere Fehlermöglichkeiten sind technischer Art, zum Beispiel der nicht einwandfreie Sitz der Kopfhörer, die am kindlichen Ohr nicht fest anliegen oder bei Bewegungen verrutschten, so daß hier ein größerer Teil des Schalldruckes entweichen kann. Auch Eichfehler am Gerät und ungenügende Einarbeitung der Audiometristen führen zwangsläufig zu falschen Ergebnissen.

Schallempfindungsschwerhörigkeiten fanden sich bei 3 von 10 Kindern (30 %), die reines Streptomycinsulfat erhielten, sowie bei 39 von 100 Kindern (39 %), denen Stellamycin verabreicht wurde. Unter Berücksichtigung der kleineren Zahl der Kinder der Streptomycingruppe ist es schwierig zu entscheiden, ob der Dihydrostreptomycinanteil von Stellamycin zu mehr Schäden geführt hat.

Es ist etwas schwierig, allein die Streptomycinbehandlung für die festgestellten Hörverluste verantwortlich zu machen, da die gesunden Kontrollkinder

in 16,4 % ebenfalls eine leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit aufwiesen. APPAIX und HENIN (1956) stellten bei ihrer Vergleichsgruppe in 26% Perceptionsschwerhörigkeit fest. Leicht- und mittelgradige Hörstörungen finden sich in 3 - 6 % im Kindesalter (BECKMANN, 1962). Bei der audiometrischen Untersuchung von 4000 Berliner Kindern, die die Normalschule besuchten, fand LINK (1957) eine Schwerhörigkeit in 3,4 %, wobei 1/4 auf eine Perceptionsschwerhörigkeit, der Rest auf eine Schalleitungsstörung entfiel.
Aufgrund der hohen Anzahl der geschädigten Kinder (38,1 %), darf meines Erachtens doch auf einen ototoxischen Einfluß des Streptomycins geschlossen werden, was nicht ausschließt, daß Streptomycin unter Umständen nur als Teilursache zu werten ist.

In der Skala der Ursachenkomplexe einer Schallempfindungsschwerhörigkeit im Kindesalter finden sich der Häufigkeit nach folgende Faktoren: Meningitis und Enzephalitis, Geburtstraumen, Röteln während der Schwangerschaft der Mutter, Hirnschädigungen, Röteln und Masern, familiäre Schwerhörigkeit, ungeklärtes hohes Fieber, angeborene Mißbildungen, Mittelohrerkrankungen, Erythroblastose, schwere Cyanose nach der Geburt, Keuchhusten, Varizellen, Masernimmunisierung während der Gravidität, schwere Diarrhoe, Gelbsucht, Scharlach, Mumps, Typhus und Bleivergiftung (BORDLEY u. HARDY, 1951).

Aufgrund weiterer Untersuchungen stellte BORDLEY 1959 fest, daß die Meningitis in den meisten Fällen als Ursache einer früherworbenen Schwerhörigkeit anzusehen ist. Bei den Fällen mit "angeborener" Hörschädigung entfallen 21 % auf die Vererbung, 28 % auf die Gravidität, 51 % auf die Geburt (KLINGHAMMER, 1962). Der Toxoplasmose und der konnatalen Lues kommt eine besondere Bedeutung zu (BIESALSKI, 1960).

Auf die Möglichkeit einer Innenohrschädigung als Folge einer tuberkulösen Grundkrankheit im Sinne einer Bakterientoxineinwirkung oder bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung als Ausdruck einer Alteration des 8. Hirnnerven durch basale meningeale Schwielenbildungen haben GRAF (1948) und BLOHMKE (1950) hingewiesen. Im vorliegenden Untersuchungsgut fanden sich Innen-

ohrschäden bei 34 % der Fälle ohne Meningitis tuberculosa sowie bei 54,5 % der Meningitis-Fälle. Bei den von BLOCH und ZHA (1951) untersuchten 260 Kindern war in 26 Fällen eine vollständige Taubheit nachweisbar, von denen 24 wegen Meningitis tuberculosa behandelt worden waren. Doch die Autoren führen die Cochlearisschäden mehr auf die erforderliche höhere Streptomycindosierung als auf die Meningitis selbst zurück. GREVEN (1953) berichtete bei der audiometrischen Untersuchung von 65 Kindern bis zu 14 Jahren über geringe Perceptionsschwerhörigkeit in 30,7 %, erhebliche Perceptionsschädigung in 3 %, vollständige Ertaubung in 15,3 %; die Kinder waren wegen Meningitis tuberculosa mit Dihydrostreptomycin behandelt worden. CERONI und MALFATTI (1959) fanden in 83,3 % eine perceptive symmetrische Schwerhörigkeit geringen Grades, hauptsächlich im Bereich der hohen Frequenzen ohne Hörverminderung für das Sprachverständnis bei den wegen Meningitis tuberculosa mit Streptomycin behandelten Kindern.

Unter den 42 Fällen unserer Untersuchungsreihe mit Schallempfindungsschwerhörigkeit hatten 7 früher eine Mittelohrerkrankung durchgemacht; es handelte sich bei einem Kinde um eine Masernotitis, später rezidivierende Otitis media beiderseits mit Trommelfelldefekt links sowie pannusartigen Granulationen am Unterteil des linken Trommelfelles: die linksseitige Tympanoplastik Typ I wurde im Alter von 7 Jahren, 3 Jahre nach Abschluß der Streptomycinbehandlung, bei tuberkulöser Primärperiode (40 g Stellamycin über 5 Monate) durchgeführt. Die audiometrische Untersuchung ergab im Alter von 12 Jahren eine leichte kombinierte Schwerhörigkeit; im entsprechenden Sprachaudiogramm war kein Diskriminationsverlust nachweisbar. MOUNIER-KUHN et al. (1964) stellten jedoch fest, daß ein vorgeschädigtes Ohr nicht unbedingt die toxische Wirkung des Streptomycins begünstigt. Trotzdem bleibt der Verdacht bzw. die Möglichkeit, daß bei diesen 7 Kindern die Otitis für die Innenohrschwerhörigkeit zumindest mitverantwortlich ist.

In der Anamnese der untersuchten Kinder mit nachweisbarem Innenohrschaden finden sich folgende Allgemeinerkrankungen, die für eine Ototoxikose verantwortlich gemacht werden könnten: Masern (25 mal), Mumps (10 mal),

Varizellen (10 mal), fieberhafte Infekte (7 mal), Pertussis (4 mal), Röteln (3 mal), Scharlach (1 mal).

Bei einem Kind ist ein Schädeltrauma in der Vorgeschichte erwähnenswert; in einem Fall war ein nephrotisches Syndrom mit massiver Proteinurie (ESBACH 6 ‰) bekannt: die Mutter dieses Kindes wurde während des ganzen zweiten Drittels der Schwangerschaft wegen Meningitis tuberculosa mit 95 g Dihydrostreptomycin intramuskulär (zusätzlich kleine Mengen Streptomycin intralumbal) behandelt; ob hier eine subklinisch vorhandene Innenohrschwerhörigkeit bereits vorlag, kann allerdings nicht mit Sicherheit entschieden werden. Nach den Untersuchungen von GANGUIN und REMPT (1970) weisen 11,4 % der Kinder, deren Mütter während der Gravidität zur Behandlung ihrer Tuberkulose Streptomycin erhalten hatten, Perceptionsschwerhörigkeit auf. Auch REBATTU et al. (1960) berichteten über Hörschäden auf diaplazentarem Wege bis zu einem Drittel der Fälle. KUSCHINSKY (1966) weist daraufhin, daß eine Zufuhr von Streptomycin während der Schwangerschaft auch bei dem Fetus zu Störungen des N. Acusticus führen kann.

Bei einem Mädchen könnte die Innenohrschwerhörigkeit familiär bedingt sein: aus der Anamnese wurde berichtet, daß die Mutter, mehrere Onkel und der Urgroßvater mütterlicherseits schwerhörig seien. Im Tonschwellenaudiogramm zeigte sich 10 Jahre nach Abschluß der Streptomycinbehandlung wegen Meningitis tuberculosa eine mittelgradige Perceptionsschwerhörigkeit mit einem Kurvenverlauf zwischen 40 - 70 Decibel rechts, 30 - 90 Decibel links. Im Sprachaudiogramm findet sich ein Diskriminationsverlust von 15 % beiderseits. Bei der jetzt 53 Jahre alten Mutter ergab die Hörprüfung eine hochgradige Perceptionsschwerhörigkeit beiderseits; im Sprachaudiogramm betrug der Diskriminationsverlust 95 % rechts, 60 % links.

Unter der Voraussetzung, daß Streptomycin allein als Noxe in Betracht kommt - was mit Sicherheit aber nur für 8 Kinder (7,2 %) dann angenommen werden darf, wenn auch die tuberkulöse Grundkrankheit als mögliche Ursache ausgeschlossen werden kann, - läßt sich eine Abhängigkeit der gefundenen Schäden weder von der Einzeldosis, noch von der Gesamtmenge und Behandlungsdauer nachweisen. Perceptionsschädigungen geringen Grades wur-

den bereits bei kleinen Streptomycinmengen (250 mg als Einzel-, 11 g als Gesamtdosis) gefunden; dagegen hatte ein Kind, das wegen Meningitis tuberculosa mit 116 g Stellamycin behandelt wurde, ein normales Hörvermögen. Aus diesem Grunde muß eine individuelle Disposition in den Vordergrund der Schädigungsfaktoren treten. Zu diesem Ergebnis kamen auch BLOCH und ZHA (1951), OMBRÉDANNE und GODDÉ (1951), FABIAN (1956), BENDER (1967) sowie GANGUIN und REMPT (1970). Andere Autoren betonen allerdings auch, daß die Schädigung vom Menge-Zeit-Faktor abhängig sei (ECKEL und ALTENBURGER, 1960; SZÉKELY u. DRASKOVICH, 1965).

Nach ECKEL und ALTENBURGER (1960) führt eine intrathekale Verabreichung des Streptomycins mehr und schneller als die reine intramuskuläre Behandlung zu cochleovestibulären Schäden. Eine Perceptionsschwerhörigkeit fand sich im vorliegenden Untersuchungsgut bei 8 (57,1 %) von 14 Kindern, die kombiniert intramuskulär und intrathekal behandelt wurden. Andere Autoren beobachteten stärkere Hörstörungen nur bei höheren intrathekalen Streptomycindosen (JATHO, 1951). Bei allen Kindern mit geringer intralumbaler Streptomycindosis von 0,015 - 0,1 g bleiben die Hörschädigungen aus (WECHSELBERG u. WEIDENBUSCH, 1951). Die hier intrathekal behandelten Kinder erhielten 0,01 g Streptomycinsulfat als Einzeldosis. Eine Innenohrschädigung war bei nur 25 % der Säuglinge, dagegen bei 40,3 % der Kinder von 2 bis 5 Jahren und bei 37,7 % der übrigen Patienten von 6 bis 15 Jahren nachweisbar. Säuglinge erscheinen daher weniger empfindlich als ältere Kinder. BLOCH und ZHA (1951) fanden bei Kindern unter 5 Jahren selten Cochlearis- und Vestibularisschäden; MARGET und TEGTMEIER (1971) stellten fest, daß Neugeborene, im Vergleich zu Säuglingen, eine deutlich geringere Hörschwellenerhöhung haben, obwohl sie mit viel höheren Streptomycindosen behandelt worden waren. GREVEN (1953) betont jedoch, daß Kinder unter 5 Jahren eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber neurotoxischen Nebenwirkungen des Streptomycins zeigen, was in etwa durch unsere Untersuchungen, mit Ausnahme der Säuglinge, bestätigt werden konnte. 33,3 % der untersuchten Mädchen und 41,9 % der Knaben hatten eine Innenohrschädigung. Eine Geschlechtsabhängigkeit konnte von den meisten Auto-

ren nicht registriert werden (ECKEL u. ALTENBURGER, 1960; TEUBNER, 1965).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die ototoxische Wirkung des Streptomycins vorhanden ist, daß ihre Bedeutung aber in der Vergangenheit sicher überschätzt wurde. Als Therapieempfehlung möchten wir vorschlagen, wenn möglich bei der Tuberkulosebehandlung das Streptomycin zu meiden; ist es jedoch erforderlich, z.B. bei der Meningitis tuberculosa, dann kann dies ohne Bedenken geschehen.

Unter Berücksichtigung der Einteilung von BECKMANN (1962), derzufolge noch keine erziehungsmäßigen und sozialen Schwierigkeiten auftreten, wenn eine Schwerhörigkeit mit dem Maximum ihres Hörschwellenverlaufes (500 - 2000 Hertz) oberhalb von 35 - 40 Decibel bleibt, werden für 34 Kinder mit leichter Perceptionsschädigung in hörtherapeutischer Hinsicht keine Konsequenzen entstehen. Für die übrigen Kinder mit mittelgradiger (2 mal) und hochgradiger (6 mal) Perceptionsschwerhörigkeit dürften die modernen hörverbessernden Geräte zur Verfügung stehen.

Das Ergebnis der VESTIBULARISUNTERSUCHUNG zeigt, daß die vestibuläre Schädigung in 18,9 % vorhanden war, somit in geringerer Zahl als cochleäre Schäden, die bekanntlich mehr bei Anwendung von Dihydrostreptomycin auftreten. Andererseits zeigten 10 Kinder , die mit Streptomycinsulfat behandelt worden waren, keine Vestibularisstörungen, obwohl reines Streptomycin vorwiegend vestibulotoxisch ist. Die erhobenen Befunde sprechen dafür, daß der Vestibularapparat der Kinder gegenüber Streptomycin weniger emfpindlich ist als das Hörorgan und bestätigen die Ergebnisse von SZÉKELY und DRASKOVICH (1965), die Vestibularisschäden in 16,7 % fanden. Bei der Untersuchung von 77 Kindern durch FERLINZ und HUEMER (1960) ergab sich in keinem Fall eine Störung der Vestibulariserregbarkeit. Manche Autoren stellten fest, daß sowohl am Vestibularis als auch am Cochlearis eine Besserung der Funktion möglich sei; unter Umständen sei die vestibuläre Läsion sogar reversibel (BLOCH u. ZHA, 1951; ECKEL u. ALTENBURGER, 1960). Damit erklärt sich teilweise die kleinere Zahl der vestibulären Schäden im vorliegenden Krankengut. GREVEN (1953) hingegen sah einen voll-

ständigen Ausfall des Gleichgewichtsorgans bei 44 (67, 6 %) von 65 Kindern mit Meningitis tuberculosa nach Abschluß der Behandlung mit Dihydrostreptomycin und beobachtete ferner, daß der vestibuläre Schaden irreversibel sei.

Die gefundenen Vestibularisschäden standen in keinem Verhältnis zu der Gesamtmenge Streptomycin, die zwischen 28 und 80 g schwankte. Selbst bei höherer Dosierung lag die Vestibulariserregbarkeit im Normbereich.

VI. SCHLUSSFOLGERUNG

Cochleovestibuläre Schäden sind bei Anwendung von Streptomycin im Kindesalter möglich. In Ermangelung einer audiometrischen Vorprüfung zum Ausschluß anderer Kausalitätsfaktoren oder zur Feststellung eines bereits vor Einsetzen der Streptomycintherapie bestehenden Hörschadens sowie in Ermangelung einer laufenden audiometrischen Überwachung und Vestibularisprüfung während der Streptomycinbehandlung, kann das Streptomycin im Rahmen der vorliegenden Untersuchungsreihe nur als Teilursache der nachweisbaren Schäden angesehen werden. Es ergibt sich die Forderung, vor jeder Streptomycintherapie, die heute bei den vitalen Indikationen (Tuberkulose, insbesondere Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose der Lungen) unumgänglich ist, den Zustand des Hör- und Gleichgewichtsorgans festzuhalten, soweit dies der Zustand des Patienten erlaubt. Weitere Hörprüfungen und Vestibularisuntersuchungen während und nach Abschluß der Streptomycinbehandlung werden die Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse erleichtern. Die laufende Kontrolle ist deshalb erforderlich, weil kleinere Kinder die subjektiven Symptome der Schäden nicht selbst anzeigen können. Dadurch wird es möglich sein, den Zeitpunkt der Schädigung sowie die Gesamtstreptomycinmenge, bei der die Schädigung eingetreten ist, zu bestimmen.

Nach den Beobachtungen von OMBRÉDANNE und GODDÉ (1951) kann das Einsetzen der Schäden stark verzögert sein; bis mehrere Monate nach Abschluß der Streptomycinbehandlung. Aus diesem Grunde wird es nötig sein, etwa 3 bis 6 Monate nach der letzten Streptomycinapplikation die Hör- und Vestibularisprüfung zu wiederholen. Hierbei kann festgestellt werden, ob ein bereits nachgewiesener Schaden eine Besserungs- oder Verschlechterungstendenz zeigt, oder sogar reversibel ist.

Die Anamnese würde frühere Ohrerkrankungen, Geburtskomplikationen, frühkindliche Erkrankungen und Infektionskrankheiten mit Ohrbeteiligung, Nierenkrankheiten und schwere Schädeltraumen aufdecken. Es wird nicht immer leicht sein bei der Medikamentenanamnese, früher erhaltene ototoxische Mittel zu erfassen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

110 Kinder, die in den Jahren 1956 - 1969 in der Universitätskinderklinik Würzburg wegen Tuberkulose mit Streptomycin behandelt worden waren, wurden hinsichtlich ihrer Hörfähigkeit untersucht. Bei 90 Kindern erfolgte zusätzlich eine Vestibularisprüfung. Es wurde in der Einleitung über die Pharmakokinetik und die Nebenwirkungen des Streptomycins bei langfristiger Anwendung im Rahmen der Tuberkulosebehandlung sowie über die disponierenden Schädigungsfaktoren berichtet. Aus den Untersuchungen der letzten Jahre (STUPP et al., 1965, 1966; STUPP, 1969; RAUCH, 1966) geht hervor, daß es infolge der schlechten Resorbierbarkeit der Streptomyces-Antibiotika zu einer besonderen Akkumulation der toxischen Substanzen in der Innenohrflüssigkeit kommt; die Anreicherung beruht wiederum auf einer Membranblockierung, die eine verzögerte Elimination der Streptomyces-Antibiotika aus der Innenohrlymphe bedingt. Das Innenohr wird als Schädigungsort angesehen.

Die klinischen Untersuchungsbefunde und die Angaben über die Streptomycinbehandlung stützen sich auf die Krankenblattaufzeichnungen. Die Hör- und Vestibularisprüfung erfolgte zum großen Teil mehrere Jahre nach der letzten Streptomycinapplikation. Bei 68 Kindern (61,9 %) war im Audiogramm eine Schallempfindungsschwerhörigkeit nicht auszumachen: von diesen Kindern hatten 48 (43,6 %) ein normales Hörvermögen, 20 wiesen eine Schalleitungsstörung auf (18,3 %).

Perceptionsschäden fanden sich bei 38,1 % der Kinder: es handelt sich um eine leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit bei 34 Kindern, mittelgradige bei 2 und hochgradige bei 6 weiteren. 34 % der Fälle ohne Meningitis tuberculosa, 54,5 % der Meningitis-Fälle waren betroffen. Eine Perceptionsschädigung war bei 33,3 % der Mädchen sowie 41,9 % der Knaben nachweisbar. Säuglinge wiesen in geringerer Zahl als ältere Kinder Perceptionsschäden auf. Mit Ausnahme der Säuglinge zeigte sich keine Beziehung zwischen den festgestellten Schäden und dem Alter der Kinder. Auch eine Abhängigkeit von der Einzel- bzw. Gesamtdosis und der Behandlungsdauer ließ sich nicht registrieren, so daß eine individuelle Disposition angenommen werden muß.

Da die Vergleichsfälle in 16,4 % eine geringe Schallempfindungsschwerhörigkeit hatten und angesichts der Vielzahl der Kausalitätsfaktoren bei Auftreten einer Ototoxikose und wegen der Unkenntnis des Zustandes des Hörorgans vor Einsetzen der Streptomycintherapie, kommt dem Streptomycin im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die Bedeutung einer Teilursache zu. Wenn alle anderen Schädigungsfaktoren, auch die Tuberkulose selbst, ausgeschlossen sind, kann Streptomycin allein nur in 7,2 % der Fälle als Noxe in Frage kommen. Bei Vorliegen eines Hörprüfungsbefundes vor Anwendung von Streptomycin und bei laufender audiometrischer Überwachung wird es möglich sein, nachgewiesene Innenohrschäden, nach Ausschluß anderer Schädigungsfaktoren, als sicher streptomycinbedingt zu deklarieren. Es kann dann entschieden werden, ob die Streptomycintherapie bei den vitalen Indikationen fortgesetzt wird; denn das "kalkulierte Risiko", mit dem jeder antimikrobielle Stoff behaftet ist, fällt in diesen Fällen nicht ins Gewicht.

Die Vestibularisschäden waren in 18,9 % nachweisbar, somit in geringerer Zahl als Cochlearisschäden, was für die Rückbildungsfähigkeit der vestibulären Läsion spricht; andererseits darf aus den erhobenen Befunden gefolgert werden, daß der Vestibularapparat der Kinder gegenüber Streptomycin weniger empfindlich ist als das Hörorgan.

VIII. TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1: Dauer der ersten Krankheitszeichen bis zur Diagnosestellung

Dauer	Anzahl der Kinder	Prozent
2 Wochen	30	27,2
4 Wochen	29	26,3
2 Monate	8	7,2
3 Monate	8	7,2
über 4 Monate	8	7,2
Krankheitsdauer unbekannt	27	24,5
Gesamtzahl	110	

Tabelle 2: Beschwerden und Symptome bei 22 Kindern mit Meningitis tuberculosa

Beschwerden und Symptome	Anzahl der Kinder	Prozent
Erbrechen	22	100
Schlafbedürfnis	19	86,3
Nackensteife	14	63,6
Kopfschmerzen	11	50,0
Augensymptome	11	50,0
Reflexanomalien	8	36,3
Kahnbauch	8	36,3
Bewußtseinstrübung	6	27,2
Motorische Unruhe	5	22,7
Facialislähmung	3	13,6
Krampfanfall	2	9,0
Schwindel	1	4,5

Tabelle 3: Alter der Kinder mit Meningitis tuberculosa

Alter	Anzahl der Kinder	Prozent
0 - 1 Jahr	1	4,5
1,1 - 3 Jahre	8	36,3
3,1 - 5 Jahre	4	18,1
5,1 - 8 Jahre	4	18,1
8,1 - 12 Jahre	5	22,7
Gesamtzahl	22	

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Tuberkulosemanifestationsformen

Tuberkuloseform	Häufigkeit	Prozent
Primäre Lungen-Tbc	50	45,4
Hilusdrüsen- und Bronchiallymphknoten-Tbc	39	35,4
Miliartuberkulose der Lungen	14	12,7
Pleuritis exsudativa tuberculosa	13	11,8
Meningitis tuberculosa	22	20,0
Halslymphknoten-Tbc	13	11,8
Primäre Abdominaltuberkulose	1	0,9
Peritonitis tuberculosa	2	1,8
Nierentuberkulose	1	0,9
Skelettuberkulose	2	1,8

Tabelle 5:

Häufigkeitsverteilung der Tuberkulosemanifestationsformen in den verschiedenen Altersstufen

	0,3 - 1 J.	1,1 - 4 J.	4,1 - 6 J.	6,1 - 9 J.	9,1 - 15 J.
	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.
Primäre Lungen-Tbc	5	25	4	11	5
Hilusdrüsen-Tbc	1	23	5	6	4
Miliar-Tbc der Lungen	1	6	1	3	3
Pleuritis exsudat. tuberculosa	-	3	1	4	5
Meningitis tuberculosa	1	10	4	3	4
Halslymphknotentuberkulose	-	6	2	2	3
Primäre Abdominal-Tbc	-	-	-	1	-
Peritonitis tuberculosa	-	-	-	2	-
Nierentuberkulose	-	-	-	1	-
Skelettuberkulose	-	1	-	-	1
Tonsillentuberkulose	-	2	1	1	-

Tabelle 6: Verschiedene Tuberculostatica bei 110 Kindern

	Anzahl der Fälle	Prozent
Monotherapie (Stellamycin)	26	23,8
Zweierkombination (SM, INH 2 mal, Ste, INH 50 mal)	52	47,2
Dreierkombination (SM, INH, PAS 1 mal, Ste, INH, PAS 18 mal, SM, INH, Isoxyl 1 mal, Ste, INH, Isoxyl 6 mal, SM, INH, Myambutol 6 mal)	32	29,0

SM = Streptomycin
Ste = Stellamycin
INH = Isonikotinsäurehydrazid
PAS = Para-Aminosalizylsäure

Tabelle 7: Häufigkeit des Schwellenabfalles in verschiedenen Frequenzen

	Häufigkeit	Prozent
Hochtonverlust	7	16,6
Tieftonverlust	16	38,1
Hoch- und Tieftonverlust	8	19,0
Abfall über allen Frequenzen	10	23,8
Abfall bei 2000 Hertz	1	2,5
Gesamtzahl	42	

Tabelle 8: Alter der Kinder zur Zeit der Hörprüfung sowie die gefundenen Hörschäden

Alter	Anzahl der Fälle	Sprachaudiogramm		Tonaudiogramm			Prozent
		n	p	(+)	+	++	
1 - 5 Jahre	25	-	-	5	1	1	28
5,1 - 10 Jahre	36	9	1	11	-	1	33,3
10,1 - 15 Jahre	33	11	1	13	-	2	45,4
über 15 Jahre	16	5	1	5	1	2	50
Gesamtzahl	110						

n = normales Sprachaudiogramm

p = pathologisches Sprachaudiogramm

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

Tabelle 9: Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Audiometrie nach der Streptomycinbehandlung und den festgestellten Hörschäden

Zeitpunkt der Hörprüfung	Zahl der Fälle	Schallempfindungsschwerhörigkeit		
		(+)	+	++
Während der Behandlung	6 (2x)	1 (x)	-	1 (x)
Sofort nach "	3 (2x)	1	-	-
1- 2 Mon. nach "	6 (1x)	2 (1x)	-	-
3- 5 " " "	3	2	-	-
6-12 " " "	4 (1x)	-	1	-
1,1 - 3 Jahre " "	17	4	-	-
3,1 - 5 Jahre " "	16	4	-	-
5,1 - 7 Jahre " "	18 (2x)	8	-	-
7,1 - 9 Jahre " "	26 (8x)	9 (2x)	-	5 (4x)
9,1 - 12 Jahre " "	11 (6x)	3 (2x)	1 (x)	-

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

(x) = davon Meningitis-Fälle

Tabelle 10: Alter der Kinder zu Beginn der Streptomycinbehandlung und Hörschäden

Lebensalter	Zahl der Fälle	Schallempfindungsschwerhörigkeit (+)	+	++	Prozent
3 Monate	2	-	-	-	-
4 Monate - 1 Jahr	6 (1x)	1	-	1 (x)	33,3
1,1 - 3 J.	32 (8x)	11 (4x)	-	2 (x)	40,6
3,1 - 5 J.	25 (4x)	8	2(1)	-	40,0
5,1 - 7 J.	15 (3x)	3	-	1	26,6
7,1 - 10 J.	17 (4x)	6 (1x)	-	2 (x)	47,0
10,1 - 15 J.	13 (2x)	5 (1x)	-	-	38,4

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

(x) = davon Meningitis-Fälle

Tabelle 11: Einzeldosis und Hörschäden

Einzeldosis (mg)	Anzahl der Fälle	Schallempfindungs-schwerhörigkeit (+)	+	++	Prozent
250	8	2	-	-	-
300	21 (3x)	5(1x)	-	1(x)	28,5
350	11	3	-	-	27,2
400	8	4	-	1	62,5
450	1	-	-	-	-
500	26 (10x)	9(2x)	1	2(x)	46,1
600	8 (1x)	1	-	-	12,5
650	1	-	-	-	-
700	4 (2x)	2(x)	-	-	50,0
750	10 (4x)	3	-	2(x)	50,0
800	1	-	-	-	-
850	1	1	-	-	100
900	2	-	-	-	-
1000	8 (2x)	4(1x)	1(x)	-	62,5

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

(x) = davon Meningitis-Fälle

Tabelle 12: Gesamtdosis und Hörschäden

Gesamtdosis	Anzahl der Fälle	Schallempfindungs-schwerhörigkeit (+)	+	++	Prozent
Bis 20 g	9	2	-	-	22,2
21 - 40 g	47	14	1	-	31,9
41 - 60 g	32 (5x)	13(2x)	-	3(2x)	50,0
61 - 80 g	12 (7x)	4(3x)	-	-	33,3
81 - 100 g	6 (x)	1(x)	1(x)	1(x)	50,0
101 - 120 g	3 (x)	-	-	1(x)	33,3
135 g	1 (x)	-	-	1(x)	100

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

(x) = davon Meningitis-Fälle

Tabelle 13: Kombinierte intramuskuläre (i.m.) und intrathekale (i.th.) Streptomycinbehandlung und Hörschäden

Name	Alter	Gesamtmenge i.m.	Gesamtmenge i.th.	Schallempfindungs-schwerhörigkeit
B.Th.	1,1 J.	79,8 g	0,36 g	++
B.W.	0,9 J.	51,3 g	0,38 g	++
B.J.	9,3 J.	104,5 g	0,43 g	++
F.I.	1,6 J.	69,8 g	0,81 g	-
G.R.	3,3 J.	59,5 g	0,73 g	-
H.E.	1,4 J.	49,3 g	0,21 g	(+)
H.P.	2,1 J.	85,6 g	0,27 g	-
J.J.	7,7 J.	94,2 g	0,44 g	-
K.I.	10 J.	135 g	0,3 g	++
O.H.	3,8 J.	82,8 g	0,36 g	-
R.A.	10,9 J.	76,1 g	0,25 g	(+)
S.G.	4,9 J.	80,4 g	0,5 g	+
S.H.	6,5 J.	115,8 g	0,6 g	-
W.D.	2,7 J.	69,1 g	0,38 g	(+)

(+) = leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

Tabelle 14: Behandlungsdauer und Hörschäden

Bahdnlungsdauer	Anzahl der Fälle	Schallempfindungs-schwerhörigkeit (+)	+	++	Prozent
1 - 2 Mon.	16	3	1	-	25
2 1/2 - 4 Mon.	33	13	-	1	42,4
4 1/2 - 6 Mon.	26 (1x)	8(1x)	-	-	30,7
6 1/2 - 8 Mon.	16 (7x)	5	-	2(x)	43,7
8 1/2 - 10 Mon.	9 (6x)	3(x)	1( )	1(x)	55,5
10 1/2 - 14 Mon.	10 (8x)	2(x)	-	2(x)	40

(+) = leichte Schallemfpindungsschwerhörigkeit

\+ = mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

++ = hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit

(x) = davon Meningitis-Fälle

Tabelle 15: Hörstörungen bei 67 Kindern mit Sprachstörungen (Patienten der Universitäts-Hals-, Nasen- und Ohrenklinik Würzburg)

Alter (Jahre)	Zahl der Fälle	Schallempfindungs-schwerhörigkeit	Schalleitungsstörung
3 - 5	33	7	16
5,1 - 10	29	3	15
10,1 - 15	5	1	1
Insgesamt	67	11	32
Prozent		16,4	47,7

Herrn Professor Dr. med. J. Ströder danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates und die Möglichkeit, an der Universitäts-Kinderklinik arbeiten zu können.

Mein verbindlichster Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. D. Gekle für die Überlassung des Themas, für die stete Hilfsbereitschaft bei der Abfassung dieser Arbeit und für die Übernahme des Referates.

Frau Dr. med. H. Eßler, Akademische Direktorin, und Herrn Privatdozent Dr. med. E.-A. Schnieder, an der Universitäts- H.N.O. - Klinik möchte ich meinen herzlichen Dank für wertvolle Beratung aussprechen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDRE, T. — Studies on the distribution of tritium-labelled dihydrostreptomycin and tetracyclin in the body. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 42, 1 (1956)

2. APPAIX, A., HENIN, J. — La streptomycine est-elle vraiment très toxique pour l'audition? Journ. franç. Oto-Rhino-Laryng. 5, 135 (1956)

3. BECKMANN, G. — Das hörgestörte Kind. Arch. Ohr.-, Nas.- und Kehlk.-Heilk. 180, 1 (1962)

4. BENDER, F. — Untersuchungen und katamnestische Erhebungen nach tuberkulöser Meningitis. Tuberkulosearzt 21, 329 (1967)

5. BERG, K. — Toxic effect of Streptomycin on the eigth cranial nerve: Histological investigations. Preliminary report. Ann. Otol. (St. Louis) 58, 448 (1949)

6. BERG, K. — The toxic effect of streptomycin on the vestibular and cochlear apparatus. An experimental study on cats. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 97, 1 (1951)

7. BIESALSKI, P. — Die Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten im Kindesalter. Thieme, Stuttgart, 1960

8. BLOCH, A., ZHA, J. — Remarques sur la streptomycinothérapie en O.R.L. Incidents et accidents cochléovestibulaires au cours du traitement. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 67, 481 (1950)

9. BLOHMKE, A. — Über Schädigungen des 8. Hirnnerven bei Streptomycinbehandlung. Zschr. Laryng. Rhinol. 29, 121 (1950)

10. BORDLEY, J.E. — Office detection of hearing defects in children. Pediatrics 23, 980 (1959)

11. BORDLEY, J.E., HARDY, W.G. — The etiology of deafness in young children. Acta oto-laryng. (Stockh.) 40 (1951)

12. BROWN, H.A., HINSHAW, H.C. — Toxic reactionsof streptomycin on the eigth nerve apparatus. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. (Rochester) 21, 347 (1946)

13. BRUN, J.-P., STUPP, H. — Quantitative Auswertung der Haarzellenschäden nach Kanamycinsulfat-, Kanamycinpantothenat- und Ozothinbehandlung. Arch. Ohr.-Nas.-u. Kelhk.-Heilk. 194, 566 (1969)

14. CAUSSE, R. — Action toxique vestibulaire et cochléaire de la streptomycine au point de vue expérimental. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 66, 518 (1949)

15. CERONI, T., MALFATTI, T. — Streptomicina, diidrostreptomicina e lesioni tossiche dell'apparato cocleo-vestibolare. Clin. Pediat. (Bologna) Suppl. 41, 7 (1959)

16. CHRISTENSEN, E., HERTZ, H., RISKAER, N., VRAA-JENSEN, G. — Experiments on the neurotoxic effect of streptomycin. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 95, 165 (1950)

17. DESPONS, J. — La part de la streptomycine dans la surdité de l'enfance. Arch. franç. Péd. 20, 898 (1963)

18. DULONG DE ROSNEY, C., MASQUELIER, J. — Le controle biochimique du traitement par la streptomycine. Utilisation des substances-retard. C.r. Soc. Biol. Paris 142, 1546 (1948)

19. ECKEL, W., ALTENBURGER, K. — Die Streptomycinschäden des Ohres. Barth, Leipzig, 1960

20. ENGSTRÖM, H., KOHONEN, A. — Cochlear damage from ototoxic antibiotics. Acta oto-laryng. (Stockh.) 59, 171 (1965)

21. FABIAN, G. — Hörschäden nach Streptomycinbehandlung. H.N.O. (Berl.) 6, 100 (1957)

22. FANTUZZI, B., FIORE, E., DE MITRI, T., PELLEGRINI, A. — Alcuni rilievi sulla ototossicità della streptomicina in patologia pediatrica. Arch. ital. Otol. 72, 149 (1961)

23. FERLINZ, R., HUEMER, G. — Vergleichende klinische Untersuchungen zur Frage der Statoakustikustoxizität von Streptomycin-Dihydrostreptomycingemischen mit und ohne Zusatz von Pantothensäure. Tuberkulosearzt 14, 9 (1960)

24. FOWLER jr., E.P., FEIND, C.R. — Toxicity of streptomycin for the auditory and vestibular mechanism. Amer. Rev. Tuberc. 60, 39 (1949)

25. GANGUIN, G., REMPT, E. — Streptomycinbehandlung in der Schwangerschaft und ihre Auswirkung auf das Gehör des Kindes. Zschr. Laryng. Rhinol. 49, 496 (1970)

26. GLOGOWSKI, G. Die Auswirkung der Toxizitätsminderung von Dihydrostreptomycin auf die Behandlung der Knochen- und Gelenkstuberkulose. Medizinische 33/34, 1121 (1955)

27. GRAF, K. Die Schädigung des Vestibularis und Cochlearis durch Streptomycin. Pract. otorhinolaryng. (Basel) 10, 527 (1948)

28. GRAF, K. Die Schädigung des Vestibularis und Cochlearis durch Streptomycin. Schweiz. Arch. Neurol. 63, 408 (1949)

29. GRAF, K. Vestibularis- und Cochlearisstörungen durch Streptomycin. In FANCONI, G. und W. LÖFFLER: Streptomycin und Tuberkulose. Schwabe u. Co. Basel, 1948

30. GRAF, K. Histologische Veränderungen des Innenohres nach Behandlung der Meningitis tuberculosa mit Streptomycin. Acta oto-laryng. (Stockh.) 39, 121 (1951)

31. GREVEN, H. Die toxische Wirkung von Streptomycin auf den Cochlear- und Vestibularapparat. Zschr. Laryng. Rhinol. 32, 109 (1953)

32. HINSHAW, H.C., FELDMAN, W.H. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis. A preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. (Rochester) 20, 313 (1945)

33. HINSHAW, H.C. Clinical uses of streptomycin in Medicine and Surgery. Surg. Gyn. Obstetr. 84, 579 (1947)

34. HOLZ, E., HOFFMANN, M., BECK, Chl. — Morphologische und bakteriologische Befunde zur Minderung der Ototoxizität basischer Streptomyces-Antibiotika. Pract. otorhinolaryng. (Basel) 32, 42 (1970)

35. HUIZING jr., E.H. — Toxische Schäden des Hörorgans. In BERENDES, J., R. LINK und F. ZÖLLNER: HNO-Heilkunde. Bd. III/Teil 3, Thieme, Stuttgart, 1966

36. JATHO, K. — Cochlearisschäden bei Streptomycinbehandlung. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 158, 409 (1950)

37. JATHO, K. — Über Vestibularis- und Cochlearisschädigungen bei Streptomycinbehandlung und deren Bedeutung für die Otologie. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 157, 276 (1951)

38. JOHNSONBAUGH, R.E., DREXLER, H.G., SUTHERLAND, J.M., LIGHT, I.J. — Audiometric study of streptomycin-treated infants. Amer. J. Dis. Child. 112, 43 (1966)

39. KELLER, H., KRÜPE, W., SOUS, H., MÜCKTER, H. — Versuche zur Toxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotika. a) Arzneimittelforsch. 5, 170 (1955) b) Arzneimittelforsch. 6, 61 (1956) c) Arzneimittelforsch. 6, 585 (1956)

40. KELLER, H., KRÜPE, W., SOUS, H., MÜCKTER, H. — Toleranzerhöhung für Streptomycin durch Einführung der pantothensäurehaltigen Salze. Wien. med. Wschr. 106, 63 (1956)

41. KERN, G.
Zur Frage der intrauterinen Streptomycinschädigung.
Schweiz. med. Wschr. 92, 77 (1962)

42. DE KLEYN, A.P.H.A., VAN DEINSE, J.B.
The influence of streptomycin on the vestibular system.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 38, 3 (1950)

43. KLINGHAMMER, H.D.
Schwerhörige und taube Kinder mit zusätzlichen Schädigungen.
Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 180, 258 (1962)

44. KOTTMEYER, G.
Vorläufige Mitteilung über Hör- und Gleichgewichtsuntersuchungen nach Anwendung toxisch geminderter, basischer Streptomyces-Antibiotika.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 169, 362 (1956)

45. KUNTZ, E.
Klinische Untersuchungsergebnisse bei Tuberkulosebehandlung mit i.v. PAS-Streptomycinpantothenat-Infusionen und ihren Kombinationsmöglichkeiten.
Beitr. Klin. Tuberk. 121, 269 (1959)

46. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H., PRACHT, W.
Über den Einfluß von Pantothensäure auf die vestibularisschädigende Wirkung von Streptomycin.
Dtsch. med. Wschr. 84, 364 (1959)

47. KUSCHINSKY, G.
Moderne Arzneimittelbehandlung.
Thieme, Stuttgart, 1964

48. KUSCHINSKY, G. — Über die Anwendung von Streptomycinkombinationen in der ärztlichen Praxis. Der Landarzt, Zschr. Allg. Med. 42, 1495 (1966)

49. KUSCHINSKY, G. — Bemerkungen zur Frage der Indikationen und der sogenannten Entgiftung des Streptomycin (Dihydrostreptomycin). Dtsch. med. Wschr. 91, 1150 (1966)

50. LANDSBERG, P. — Considérations sur l'intoxication par la streptomycine et sa localisation déterminée par des tests fonctionnels. Acta otorhinolaryng. belg. 4, 329 (1951)

51. LEHNHARDT, E. — Zur Ototoxicität der Antibiotika. H.N.O. (Berl.) 18, 97 (1970)

52. LINK, R. — Hörverbessernde Operationen und andere therapeutische Maßnahmen. Zschr. Laryng. Rhinol. 36, 483 (1957)

53. LUMSDEN, E.G.S., POWELL, R.J. — Ototoxicity of a mixture of streptomycin and dihydrostreptomycin (a preliminary report). Tubercle 34, 324 (1953)

54. MARGET, W., TEGTMEIER, W. — Chronische Toxizität nach extremen Überdosierungen von Streptomycin im Neugeborenen- und Säuglingsalter. Vortrag, gehalten auf der Herbsttagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztevereinigung in Krefeld, 13. November 1971. Alete Reihe 6, 12 (1971)

55. MATZKER, J. — Der zerebrale Hörvorgang und seine Störungen. Dtsch. med. Wschr. 84, 874 (1959)

56. MOUNIER-KUHN, P., LAFON, J.C., MORGAN, A., MERLE, J. — Etude statistique de la toxicité cochléaie des streptomycines. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 81, 655 (1964)

57. MOUNIER-KUHN, P., DESPIERRES, G., LAFON, J.C., MERLE, J. — Etude de la toxicité cochléaire des streptomycines. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris) 28, 405 (1964)

58. MÜCKTER, H. — Zur Pharmakologie der basischen Streptomyces-Antibiotika. Antibiot. Chemother. (Basel) 9, 83 (1961)

59. NEUMANN, G., NEUBERT, K. — Die Sensularien des Innenohres unter der Einwirkung von Streptomycin. Arzneimittelforsch. 8, 63 (1958)

60. NIGGEMEYER, H. — Die tuberkulöse Hirnhautentzündung des Kindes als therapeutisches Problem. Arch. Kinderheilk. 166, 21 (1962)

61. OMBRÉDANNE, M., GODDE, C. — Trois cas de surdité d'apparition très tardive après streptomycinothérapie. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 68, 295 (1951)

62. PODVINEC, S., STEFANOVIC, P. — Surdité par la streptomycine et prédisposition familiale. Journ. franç. Oto-rhino-laryng. 15, 61 (1966)

63. RADENBACH, K.L., HEINRICH, F. — Nebenwirkungen und Gefahren tuberkulostatischer Behandlung. Hippokrates 32, 267 (1961)

64. RADENBACH, K.L., AMANN, R. — Medikamentöse Beeinflußbarkeit der akuten Streptomycin-Nebenwirkungen. Beitr. Klin. Tuberk. 121, 235 (1959)

65. RADENBACH, K.L. — Überwachung und Kontrolluntersuchungen bei ambulanter antituberkulöser Behandlung. Tuberkulosearzt 19, 145 (1965)

66. RASMUSSEN, G.L. — The Olivary Peduncle and other Fiber Projections of the Superior Olivary Complex. Journ. Comp. Neurol. 84, 141 (1946)

67. RASMUSSEN, G.L. — Anatomical Discussion of the paper given by Dr. Galambos. Laryngoscope 68, 404 (1958)

68. RAUCH, S. — Membrane problems of the inner ear and their significance. J. Laryng. 80, 1144 (1966)

69. REBATTU, J.-P., LESNE, G., MEGARD, M. — Streptomycine, barrière placentaire, troubles cochléo-vestibulaires. Journ. franç. Oto-rhino-laryng. 9, 411 (1960)

70. RICHES, H.R.C. — Streptomycin reactions. Lancet 266, 540 (1954)

71. ROMINGER, E. — Zur Toxizität der sogenannten "Großen Antibiotika" (Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline) im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 168, 209 (1962)

72. ROOST-PAULI, M., STREHLER, E., DÖPFNER, W. — Zit. nach Wechselberg, K. und E. Weidenbusch, 1951

73. ROSSI, G., OLIVIERI, A. — The salts derived from the combination of Streptomycin and neomycin with glucuronic acid. Arch. otolaryng. 69, 188 (1959)

74. RUZICZKA, O. — Streptomycin und die Behandlung haematogener Tuberkuloseformen. Springer, Wien, 1949

75. RÜEDI, L., FURRER, W., ESCHER, F., LÜTHY, F. — Über die Lokalisation der Streptomycinschädigungen in den Statoacusticuskernen des Meerschweinchens. In FANCONI, G. und W. LÖFFLER: Streptomycin und Tuberkulose. Schwabe u. Co. Basel, 1948

76. RÜEDI, L., FURRER, W., ESCHER, F., LÜTHY, F. — Toxische Wirkungen des Streptomycins. Acta oto-laryng. Suppl. 78, 66 (1949)

77. RÜEDI, L., FURRER, W., GRAF, K., LÜTHY, F., NAGER, G., TSCHIRREN, B. — Weitere Befunde über die toxischen Wirkungen von Streptomycin und Chinin am Gehörorgan des Meerschweinchens. Bull. Schweiz. Acad. Med. Wiss. 3/4, 276 (1951)

78. RÜEDI, L., FURRER, W., LÜTHY, F., NAGER, G., TSCHIRREN, G. — Further observations concerning the toxic effects of streptomycin and quinine on the auditory organ of guinea pigs. Laryngoscope 62, 333 (1952)

79. DE SA, G. — Behavior of the neuroglia of the acoustic nuclei sub-cortical centers and auditory cortex, of cats intoxicated with dihydrostreptomycin. Laryngoscope 68, 571 (1958)

80. SCHATZ, A., BUGIF, E., WAKSMAN, S. A.
Streptomycin a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 55, 66 (1944)

81. SECONDI, U.
Ancora sull'effecto neurotossico della streptomicina. L'importanza del fattore dose-tempo.
Arch. ital. Otol. 65, 165 (1954)

82. SIEVERS, G.
Streptomycin, Pantothensäure und ihre Wirkung auf den VIII. Hirnnerv.
Med. Klin. 55, 809 (1960)

83. SMITH, H. V., VOLLUM, R. L., CAIRNS, H.
Zit. nach RUZICZKA, O., 1949

84. STANGE, G.
Ototoxizität basischer Streptomyces-Antibiotika.
Med. Klin. 63, 1623 (1968)

85. STANGE, G., SODA, T., BECK, Chl.
Elektrophysiologische Ergebnisse bei Ototoxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotika.
Pract. otorhinolaryng. (Basel) 32, 42 (1970)

86. STUPP, H., RAUCH, S.
Die Ursache der spezifisch oto-toxischen Wirkung der basischen Streptomyces-Antibiotika.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 185, 500 (1965)

87. STUPP, H.
Die Streptomycinototoxikose beim Menschen.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 194, 562 (1969)

88. STUPP, H., RAUCH, S., SOUS, H., LAGLER, F. Untersuchungen über die Ursache der spezifisch ototoxischen Wirkung der basischen Streptomyces-Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung des Kanamycins. Acta oto-laryng. (Stockh.) 61, 435 (1965)

89. STUPP, H., RAUCH, S., SOUS, H., LAGLER, F., BRUN, J.-P. Die Ursache der spezifischen Ototoxizität der basischen Streptomyces-Antibiotika, ein Permeabilitätsproblem. Méd. et Hyg. 23, 988 (1965)

90. SZEKELY, Th., DRASKOVICH, E. Die Wirkung des Streptomycins auf das Gehörorgan von Kleinkindern. Zschr. Laryng. Rhinol. 44, 15 (1965)

91. TEUBNER, E. Streptomycinbehandlung unter otologischer Kontrolle mit dem 3-Frequenzaudiometer. H. N. O. (Berl.) 13, 264 (1965)

92. WALTER, A. M., HEILMEYER, L. Antibiotika-Fibel. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, 1969

93. WATANABE, Y., NAKAJIMA, R., ODA, R. Zit. nach LEHNHARDT, E., 1970

94. WATSON, E., STOW, R. Zit. nach RUZICZKA, O., 1949

95. WECHSELBERG, K., WEIDENBUSCH, E. Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Streptomycins. Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk. 2, 713 (1951)

96. WIER, J. A., STOREY, P. B., CURRY, F. J., SCHLIESS, I. M. Ototoxicity from intermittent Streptoduocin therapy of pulmonary tuberculosis. Dis. Chest. 30, 628 (1956)

97. WINSTON, J.,
LEWEY, F.H.,
PARENTEAU, A.,
MARDEN, P.A.,
CRAMER, F.B.

An experimental study of the toxic effect of streptomycin on the vestibular apparatus of the cat.
Ann. Otol. 57, 738 (1948)

LEBENSLAUF

Am 15.6.1938 wurde ich als Sohn des Officier de Police Hubert Holonou Aguigah und seiner Frau Milebenafan, geb. Gokan, in Baguida-Avépozo geboren.

Ich besuchte die Volksschule im Geburtsort, die Oberschule Collège Saint-Joseph in Lomé, wo ich im Juni 1959 das "Baccalauréat Première Partie" ablegte. Darauf folgte im Juni 1960 das "Baccalauréat Deuxième Partie" im Lycée Bonnecarrère in Lomé.

Ab dem Sommersemester 1961 war ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg immatrikuliert und beendete auch dort das Medizinstudium. Das Vorphysikum legte ich im Oktober 1962, das Physikum im Oktober 1964, das Staatsexamen im Dezember 1967 ab.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg und am St. Elisabeth-Krankenhaus Bad Kissingen. Vom 1.2. - 31. 12.1970 arbeitete ich auf der Internen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Bad Kissingen und nun seit dem 1.2.1971 in der Universitätskinderklinik Würzburg als Assistenzarzt.

Gabriel Gbédévi Aguigah

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80